

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 806 918

②① N° d'enregistrement national : 01 03777

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 M 15/00, A 61 M 5/142

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 20.03.01.

③① Priorité : 31.03.00 US 09540444.

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 05.10.01 Bulletin 01/40.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : MEDTRONIC INC — US.

⑦② Inventeur(s) : MORRIS MARY M, HANKNER  
DOUGLAS, ELSBERRY DENNIS D, CHRISTIANSEN  
CHRIS C et CUSHING HAMLEN ROBERT.

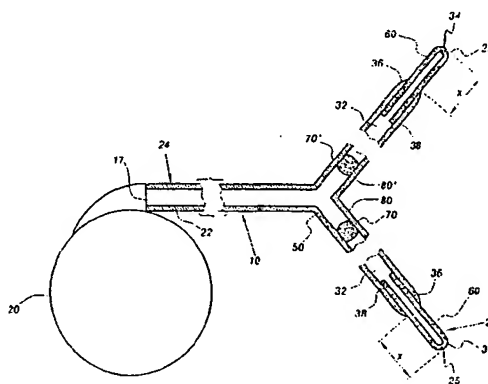
⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤④ CATHETER POUR L'ADMINISTRATION SPECIFIQUE D'UN MEDICAMENT.

⑤⑦ Le cathéter médical (22) selon l'invention comprend une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) destinée à un fluide contenant un médicament thérapeutique, une extrémité distale (26) définissant au moins une ouverture, et une partie poreuse (60) recouvrant l'ouverture définie par l'extrémité distale. Le cathéter médical peut comporter au moins deux extrémités distales, l'extrémité proximale étant reliée aux deux extrémités distales par un organe de liaison (50), les extrémités distales définissant chacune au moins une ouverture, un diffuseur (60) recouvrant l'ouverture de chaque extrémité distale, et un organe de régulation (70, 70') séparé, en aval de l'organe de liaison et en amont de chaque extrémité distale pour obtenir des écoulements de fluide sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale. Un organe de régulation supplémentaire peut aussi être disposé en amont de l'organe de liaison. Un diffuseur et un organe de régulation combinés peuvent recouvrir l'ouverture de chaque extrémité distale.

Utilisation: administration d'un médicament à un emplacement ciblé d'un patient.



FR 2 806 918 - A1



Cette invention est relative à des cathéters médicaux pour  
5 l'administration spécifique de médicaments.

Les thérapies médicales peuvent nécessiter l'administration d'une  
thérapie sur un emplacement ciblé d'un patient pour maximiser l'avantage  
thérapeutique et/ou minimiser les effets néfastes sur d'autres organes ou  
tissus situés à l'extérieur de l'emplacement ciblé du patient.

10 Huss & Reinhardt, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 968  
306, décrivent un assemblage de cathéter de forme allongée pour une  
administration intravasculaire de fluides thérapeutiques intraveineux. Cet  
assemblage comporte une extrémité distale avec des pores multiples, qui est  
entourée par un segment proximal extérieur pour une exposition variable de  
15 la surface d'administration par glissement du segment distal par rapport à  
l'entourage proximal extérieur. Un inconvénient de cet assemblage est qu'il  
conduit à un manque d'homogénéité de l'emplacement des pores et du  
nombre de pores pour une décharge de fluide, la dimension des pores étant  
de 2 - 20 microns.

20 Delgado, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 640 269,  
décrit un assemblage d'administration de fluide comportant deux tubes  
flexibles imperméables aux fluides, ouverts à une extrémité et pourvus d'une  
grande poche perméable flexible, au niveau du segment de délivrance. Cette  
poche est constituée d'une membrane ayant une porosité uniforme inférieure  
25 à 0,5 micron et ayant une perméabilité à l'eau d'au moins 60 ml/minute/cm,  
en tant que perméabilité aux fluides. Bien que cette configuration soit  
capable d'administrer un fluide de manière uniforme à des tissus adjacents à  
la poche perméable, un inconvénient de cet assemblage est son incapacité à

être ciblé de manière spécifique sur un emplacement du patient, étant donné la poche distale flexible.

On a donc besoin d'un dispositif qui permette une distribution uniforme d'agents thérapeutiques à un emplacement ciblé d'un patient ou à  
5 de multiples emplacements cibles. On a aussi besoin d'un dispositif qui permette cette distribution uniforme, et qui ait cependant une rigidité suffisante pour une disposition précise du dispositif, de telle sorte qu'il puisse administrer des agents thérapeutiques à un ou des emplacement(s) ciblé(s) du patient.

10 Un nouveau cathéter médical a maintenant été découvert, qui permet une distribution uniforme d'agents thérapeutiques à un emplacement ciblé du patient. De plus, le cathéter médical de la présente invention a une structure unique qui lui permet d'être disposé avec précision, de telle sorte qu'il peut distribuer de manière uniforme des agents thérapeutiques à un  
15 emplacement ciblé du patient.

Dans un mode de réalisation de la présente invention, le cathéter comporte au moins deux extrémités distales et une extrémité proximale reliée aux deux extrémités distales par l'intermédiaire d'un organe de liaison, tel qu'un organe de liaison AY@ comportant trois branches. Ainsi, les deux  
20 extrémités distales et l'extrémité proximale sont situées aux extrémités séparées des branches de l'organe de liaison. De préférence, des organes de régulation sont placés dans chaque branche de l'organe de liaison. Un organe de régulation est une structure qui fournit une chute de pression suffisante lorsqu'un fluide s'écoule par l'intermédiaire de cette structure. Les organes  
25 de régulation de la présente invention constituent une structure pour équilibrer l'écoulement, dans un système à cathéters multiples. Les organes de régulation peuvent être constitués de tout matériau approprié, par exemple d'un matériau en poudre tel qu'une poudre de métal fritté. Dans ce mode de réalisation, des diffuseurs sont placés aux extrémités distales. Un

diffuseur est une structure qui diffuse et délivre un agent thérapeutique sur une surface importante, par rapport à une seule source ponctuelle. Dans ce mode de réalisation, les diffuseurs et les organes de régulation qui se trouvent dans chaque branche ayant une extrémité distale, sont séparés les uns des autres. De préférence, le diffuseur est situé à la pointe de chaque extrémité distale, et chaque organe de régulation est situé en amont de l'extrémité distale. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par l'intermédiaire d'un cathéter à extrémités multiples. Par exemple, on peut obtenir une administration de médicament aux deux hémisphères différents du cerveau, et la présente invention peut administrer des médicaments à chaque hémisphère, de manière sensiblement identique, car l'organe ou les organes de régulation est ou sont disposé(s) en amont des extrémités distales, plutôt qu'au niveau des extrémités distales, comme le sont les diffuseurs. Dans ce mode de réalisation de la présente invention, les avantages suivants sont obtenus suite à la séparation du diffuseur et de l'organe de régulation : (1) accroissement des options de configuration pour la pointe de cathéter ; (2) meilleure fiabilité de la pointe de cathéter qui est implantée dans le tissu du cerveau ; et (3) moins de nécessité de tester la structure de l'organe de régulation, en ce qui concerne la biostabilité.

Dans un autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation est placé en amont de l'organe de liaison en Y, de telle sorte qu'il y a un organe de régulation dans les trois branches du cathéter reliées par l'organe de liaison en Y. Cette construction fournit des avantages supplémentaires. Par exemple, le fait que l'organe de régulation soit disposé en amont de l'organe de liaison en Y agit comme un pré-filtrage, et supprime donc les matières particulaires avant l'organe de liaison en Y. Cette fonction de pré-filtrage réduit les matières particulaires dans les organes de régulation en aval de l'organe de liaison en Y, ce qui réduit la possibilité de chutes de pression et de vitesses d'écoulement différentes dans les organes de régulation

en aval de l'organe de liaison en Y, et finalement la vitesse d'écoulement du médicament délivré par l'intermédiaire des diffuseurs aux extrémités distales. En outre, ce mode de réalisation empêche l'insertion d'un cathéter lorsqu'un organe de régulation est en aval de l'organe de liaison en Y et qu'un organe de régulation est en amont de l'organe de liaison en Y.

Dans un autre mode de réalisation, le cathéter de la présente invention comprend un assemblage rigide comportant un tube rigide pour positionner l'extrémité distale du cathéter près d'un emplacement ou d'emplacements ciblé(s) d'un patient, l'extrémité distale du cathéter comportant un segment d'administration rigide et poreux ayant une porosité inférieure à 0,50 micron pour obtenir une administration homogène à l'emplacement ciblé du patient. De manière plus spécifique, dans ce mode de réalisation, le cathéter de la présente invention comprend un assemblage rigide comportant un tube ouvert ayant une extrémité distale, l'extrémité distale contenant une poudre de métal fritté, par exemple des microsphères métalliques, pour obtenir une porosité uniforme du segment de délivrance. Dans ce mode de réalisation, l'extrémité distale comprend au moins une surface uniforme constituée de poudre de métal fritté. De préférence, la poudre de métal fritté peut être constituée de tout matériau léger et de forte résistance à la traction, par exemple du tungstène, du titane ou du tantale. Dans ce mode de réalisation, l'assemblage rigide fonctionne à la fois comme diffuseur et comme organe de régulation. L'assemblage rigide en métal fritté de ce mode de réalisation peut être fabriqué en utilisant un moule en carbone à une seule cavité et un insert de moulage. Selon une variante, l'assemblage rigide en métal fritté peut être fabriqué en utilisant du métal en poudre et un frittage pyrogène, tel qu'un frittage à haute pression et pyrogène. Les assemblages rigides en métal fritté peuvent être disposés aux extrémités distales des branches séparées d'un cathéter pour une disposition en de multiples cibles d'un patient. Les extrémités distales peuvent chacune être reliées à un organe de liaison (par

exemple un organe de liaison AY@) pour une liaison à une seule source de  
thérapie. L'assemblage rigide en métal fritté de ce mode de réalisation  
fonctionne à la fois comme organe de régulation de fluide et comme diffuseur  
de fluide. Ainsi, les fonctions du diffuseur et de l'organe de régulation  
5 peuvent être combinées, comme dans la pointe d'une membrane, ou séparées,  
l'organe de régulation étant situé en amont du diffuseur dans chaque  
branche du cathéter.

Lorsque l'on souhaite que la poudre de métal fritté soit radio-opaque,  
un matériau radio-opaque peut être utilisé, tel que du tungstène, du titane ou  
10 du tantale. Ces métaux sont non magnétiques, et par conséquent, présentent  
une certaine sécurité dans un environnement d'imagerie magnétique.

Un but de la présente invention est de créer un cathéter à extrémités  
multiples pour une administration de médicament à partir d'une seule source  
de pompage. La présente invention crée une construction de cathéter qui  
15 permet une distribution souhaitée dans une zone ciblée du patient, par  
exemple lorsque l'on administre des médicaments de manière  
intraparenchymale dans un tissu. L'administration de médicament par le  
cathéter de la présente invention peut se faire vers un organe, et une  
distribution uniforme vers cet organe peut être souhaitée. Un autre but de la  
20 présente invention est de disposer un cathéter à extrémités multiples, au  
moins deux, dans le cerveau d'un patient, et de manière plus spécifique, dans  
les deux hémisphères différents du cerveau, chaque extrémité de cathéter  
étant alimentée en médicaments thérapeutiques par la même pompe, et les  
écoulements de fluide de l'agent thérapeutique étant sensiblement identiques  
25 entre les deux extrémités de cathéter. Il est généralement souhaitable que des  
quantités égales de médicament soient délivrées aux deux hémisphères du  
cerveau.

Un autre but de la présente invention est de créer un cathéter pour  
diffuser un agent thérapeutique sur une surface supérieure, par rapport à

celle d'une seule source ponctuelle. Cette structure conduit à une diminution de flux de fluide et réduit la possibilité d'endommagement d'un tissu situé près de l'emplacement d'infusion. Afin que l'administration d'un médicament se fasse en quantités égales ou presque égales, deux extrémités distales sont nécessaires, car un fluide délivré à partir d'une extrémité distale vers un emplacement cible au niveau d'un hémisphère, ne délivrera pas de fluide à l'autre hémisphère.

La présente invention peut être utilisée pour de nombreuses applications d'administration de médicament, incluant de manière non limitative une infusion intraparenchymale ou dans un tissu (telle qu'une infusion dans le tissu du cerveau), une administration de médicament intrathécale et une administration de médicament ventriculaire intracérébrale (ICV), ou toute infusion de médicament dans un espace rempli de fluide ou dans une tumeur.

L'invention concerne donc un cathéter médical comprenant : une extrémité proximale comportant une ouverture pour un fluide contenant un médicament thérapeutique, une extrémité distale, l'extrémité distale définissant au moins une ouverture, et une partie poreuse recouvrant l'ouverture définie par l'extrémité distale.

Ce cathéter médical peut comporter en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- l'ouverture définie par l'extrémité distale est une ouverture latérale ;
- la partie poreuse définit des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;
- la partie poreuse comprend des microsphères de métal fritté ;
- la partie poreuse comprend un matériau radio-opaque ;
- la partie poreuse comprend du tungstène, du tantale ou du titane ;
- la partie poreuse régule et diffuse du fluide par l'intermédiaire de l'ouverture définie par l'extrémité distale.

L'invention concerne aussi un cathéter médical comprenant : une extrémité proximale ayant une ouverture pour un fluide contenant un médicament thérapeutique, au moins deux extrémités distales, l'extrémité proximale étant reliée aux extrémités distales par un organe de liaison à branches, les extrémités distales définissant chacune au moins une ouverture, un diffuseur recouvrant l'ouverture de chaque extrémité distale, et un organe de régulation entre l'organe de liaison à branches et chaque extrémité distale pour obtenir des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale.

10 Ce cathéter peut comporter en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- l'ouverture définie par au moins une extrémité distale est une ouverture latérale ;
- il comporte un organe de régulation en amont de l'organe de liaison ;
- 15 - les diffuseurs définissent des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;
- au moins un diffuseur comprend un matériau radio-opaque ;
- les diffuseurs comprennent une partie à microsphères en métal fritté ;
- 20 - les diffuseurs comprennent du tungstène, du tantale ou du titane ;
- chaque organe de régulation comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;
- chaque organe de régulation comprend un matériau radio-opaque ;
- 25 - au moins un organe de régulation comprend du tungstène, du tantale ou du titane ;
- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns ;



- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend un matériau radio-opaque ;

- l'organe de régulation en amont de l'organe de liaison comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

5           La présente invention sera mieux appréciée et une meilleure compréhension de celle-ci sera assurée en se référant à la description détaillée suivante du mode préféré de réalisation de l'invention, lorsqu'elle sera considérée en connexion avec les dessins annexés dans lesquels des numéros de référence identiques désignent des parties identiques sur les différentes  
10 figures et dans lesquels :

La figure 1 illustre le cathéter de la présente invention, implanté dans un emplacement préféré du corps humain, pour une administration de médicament de chaque côté du cerveau d'un patient.

15           La figure 2 est une vue de dessus du cathéter de la présente invention implanté et qui permet une administration de médicament aux deux hémisphères du cerveau d'un patient.

La figure 3A illustre un mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20.

20           La figure 3B illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20.

La figure 3C illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant deux segments de cathéter distaux à diffuseur et organe de régulation.

25           La figure 3D illustre un autre mode de réalisation de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant plus de deux segments de cathéter distaux à diffuseur et organe de régulation.

La figure 4A illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant un organe de régulation séparé, placé entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50.

5        La figure 4B illustre un autre mode de réalisation de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant de multiples organes de liaison 50, et de multiples segments de cathéter distaux à diffuseur avec des organes de régulation séparés, placés entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50  
10        correspondant.

La figure 5A illustre un autre mode de réalisation du cathéter de la présente invention en combinaison avec un dispositif 20, ce mode de réalisation comportant des organes de régulation séparés, placés entre chaque segment de cathéter distal à diffuseur et un organe de liaison 50  
15        correspondant, et un organe de régulation 90 placé entre une extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50, en aval de l'extrémité proximale 24.

La figure 5B représente la même structure que la figure 4B, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention,  
20        un organe de régulation 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50, en aval de l'extrémité proximale 24.

Comme représenté sur les figures 1 et 2, dans un mode de réalisation de la présente invention, un cathéter 22 a une extrémité proximale 24 et des extrémités distales 26 et 26'. Les extrémités distales 26 et 26' sont reliées au cathéter 22 qui se sépare en deux au niveau d'un organe de liaison AY@ 50.  
25        L'extrémité distale 26 est disposée dans le cortex cérébral antérieur droit 16, et l'extrémité distale 26' est disposée dans le cortex cérébral antérieur gauche 16'. L'extrémité proximale 24 est reliée au dispositif 20 qui peut être une pompe à infusion implantable. Bien que deux extrémités distales soient

représentées, la présente invention peut comporter une ou plus de deux extrémités distales.

Comme représenté en outre dans le mode de réalisation de la figure 2, le cathéter 22 comporte une partie 10 de cathéter, en aval du dispositif 20 et en amont de l'organe de liaison 50.

#### Combinaison d'un diffuseur et d'un organe de régulation

Comme représenté sur la figure 3A, où il y a une seule extrémité distale 26, et pas d'organe de liaison 50, la partie 10 de cathéter comprend, de préférence, une paroi tubulaire 30 de forme allongée définissant un orifice central 32. Dans ce mode de réalisation, le cathéter 22 commence à l'extrémité proximale 24 et se termine à l'extrémité distale 26. Dans ce mode de réalisation, l'extrémité distale 26 comporte une pointe 34 de cathéter. L'extrémité proximale 24 définit une ouverture 17. L'orifice 32 est défini par une paroi tubulaire 30. La paroi tubulaire 30 se termine au niveau de l'extrémité 36. Dans ce mode de réalisation, la pointe 34 de cathéter est fixée à la paroi tubulaire 30. La pointe 34 de cathéter comporte un orifice 38 pour recevoir un médicament en provenance de l'orifice 32, qui peut recevoir un médicament pompé à partir du dispositif 20. La partie tubulaire 30 se termine à l'extrémité 36. Dans cette description, la longueur de la partie de la pointe 34 de cathéter qui est exposée au tissu du patient est représentée par une distance  $Ax@$ .

Dans ce mode de réalisation, le cathéter 22 de la présente invention comprend un assemblage rigide ayant une paroi tubulaire rigide 30 pour positionner l'extrémité distale 26 du cathéter 22 près d'un emplacement ciblé du patient, l'extrémité distale 26 comportant une partie poreuse rigide ou segment 60 d'administration de médicament, réalisée en un matériau fritté à microsphères ayant une porosité inférieure à 0,50 micron, pour obtenir une administration homogène vers l'emplacement ciblé du patient. Dans ce mode de réalisation, le segment poreux rigide 60 d'administration de médicament

comprend des microsphères de métal fritté en vue d'obtenir une porosité uniforme. Ainsi, un médicament peut être pompé à partir du dispositif 20, passer par une ouverture 17, par un orifice 32, par un orifice 38 et par un segment poreux 60 d'administration de médicament, pour se diriger vers un emplacement ciblé du patient. Dans le mode de réalisation représenté sur la figure 3A, on peut aussi se référer au segment 60 d'administration sous la forme d'une combinaison d'un diffuseur et d'un organe de régulation. En d'autres termes, le segment 60 d'administration régule l'écoulement d'un fluide contenant un médicament thérapeutique et diffuse aussi ce fluide de telle sorte que le fluide est distribué vers et émis par la surface extérieure du segment 60 d'administration qui est exposée à un emplacement ciblé du patient.

Dans ce mode de réalisation, la poudre de métal fritté du segment 60 d'administration définit de multiples pores ou ouvertures poreuses 25. De préférence, la poudre de métal fritté est constituée de tout matériau léger à forte résistance à la traction, par exemple du tungstène, du titane ou du tantale.

Les assemblages de métal rigide fritté peuvent être fabriqués en utilisant un moule en carbone à une seule cavité, et un insert de moule. Selon une variante, l'assemblage en métal rigide peut être comprimé à vert en utilisant une pression élevée et en utilisant de la chaleur pour transformer la partie verte en une structure fondue (à savoir sans moules de carbone). Les microsphères peuvent être comprimées ensemble dans chaque moule avec un traitement pyrogène.

Lorsque l'on souhaite que la poudre de métal fritté soit radio-opaque, un matériau radio-opaque peut être utilisé, tel que le tungstène, le titane ou le tantale. Ces métaux sont non magnétiques, et par conséquent, présentent une certaine sécurité dans un environnement d'imagerie magnétique.

La porosité souhaitée de la pointe poreuse frittée peut être sélectionnée en fonction du diamètre des sphères de poudre de métal utilisées dans le processus de fabrication de moule. Dans ce mode de réalisation, la distance maximale entre des microsphères adjacentes (c'est-à-dire la dimension des pores) est directement proportionnelle au diamètre des microsphères, et est, de préférence, la suivante :

<u>Diamètre des microsphères</u>	<u>Distance maximale (c'est-à-dire dimension des pores)</u>
40 microns	inférieure à 6,2 microns
30 microns	inférieure à 4,7 microns
20 microns	inférieure à 3,1 microns
10 microns	inférieure à 1,6 microns
5 microns	inférieure à 0,8 micron
3 microns	inférieure à 0,5 micron
2 microns	inférieure à 0,3 micron

Dans la pratique, les dimensions maximales sont inférieures aux dimensions idéales, car la compression, au cours du processus de frittage, réduit les dimensions.

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220 (attribué à Medtronic), il est décrit un procédé thérapeutique pour un traitement de maladie d'Alzheimer. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220, l'extrémité distale comporte une pointe poreuse ou une extrémité fermée, la pointe de cathéter étant de préférence composée d'un matériau poreux tel qu'une fibre creuse de polysulfone, fabriquée par Amicon, bien que du polyéthylène, des polyamides, du polypropylène et du polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE), soient aussi appropriés, et il est préférable qu'elle soit poreuse sur toute sa longueur pour permettre à l'indométhacine de s'écouler dans l'hippocampe, et la dimension préférée des pores se situe

approximativement dans une plage comprise entre 0,1 et 0,2 micron. Se reporter au passage compris entre la colonne 5, ligne 64 et la colonne 6, ligne 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220.

La présente invention diffère du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 5 846 220 en ce que, entre autres choses, dans la présente invention, les dimensions des pores sont beaucoup plus importantes, c'est-à-dire qu'elles sont comprises entre environ 0,3 et 6,2 microns, et le matériau poreux de la présente invention est de préférence constitué à partir de microsphères en métal fritté.

10 Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3B. Ce mode de réalisation est similaire à celui de la figure 3A, à l'exception qu'il y a une ouverture latérale 29 définie dans l'extrémité distale 26, et le segment 60 d'administration est positionné au niveau de l'ouverture latérale 29. Selon une variante, le segment 60 d'administration peut être positionné sur ou sous  
15 l'ouverture latérale 29, par rapport à la paroi tubulaire 30. L'ouverture latérale 29 peut être incorporée dans d'autres modes de réalisation représentés et/ou décrits ici.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3C. La figure 3C est similaire à la figure 3A, à l'exception qu'il y a deux extrémités distales, 20 26 et 26', deux segments 60 d'administration de médicament, et deux branches 80 et 80' reliées à un organe de liaison 50 et à des extrémités distales correspondantes 26 et 26'. On peut se référer à ce mode de réalisation en tant que cathéter ayant deux segments de cathéter à diffuseur/organe de régulation. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un  
25 médicament à deux emplacements ciblés d'un patient.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 3D. Ce mode de réalisation est le même que celui représenté sur la figure 3C, à l'exception qu'il y a plus d'un organe de liaison 50, et plus de deux extrémités distales (dans ce mode de réalisation, deux extrémités distales 26 et deux extrémités

distales 26', ce qui fait au total quatre extrémités distales), plus de deux parties 60 de segment d'administration, plus d'une partie 10 de cathéter, et plus de deux pointes distales 34 ayant des orifices 38 pour recevoir un médicament en provenance d'orifices 32. Bien que quatre extrémités distales  
5 soient représentées, la présente invention peut avoir un nombre quelconque d'extrémités distales, comme cela peut être souhaitable pour une administration de médicament à des emplacements ciblés d'un patient. Des organes de liaison 50 sont utilisés pour relier l'extrémité proximale 24 à des parties 10 de cathéter et les parties 10 de cathéter aux branches 80 et 80'. On  
10 peut se référer à ce mode de réalisation sous la forme d'un cathéter comportant de multiples segments de cathéter à diffuseur/organe de régulation. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un médicament à plus de deux emplacements d'un patient.

#### Diffuseurs et organes de régulation séparés

15 Un autre mode de réalisation de la présente invention est représenté sur la figure 4A. Ce mode de réalisation comporte un grand nombre d'éléments identiques à ceux précédemment décrits pour d'autres modes de réalisation, et en particulier pour le mode de réalisation représenté sur la figure 3C. Le mode de réalisation représenté sur la figure 4A comporte un  
20 cathéter 22 ayant au moins deux extrémités distales 26 et 26', et une partie ou branche 10 de cathéter reliée à chaque extrémité distale avec un organe de liaison 50. En outre, des organes de régulation 70 et 70' sont placés dans chacune des branches 80 et 80', qui sont en aval de l'organe de liaison 50. Les organes de régulation 70 et 70' peuvent être constitués de tout matériau  
25 approprié, incluant de manière non limitative, par exemple une poudre de métal fritté qui a précédemment été décrite ci-dessus, ou un matériau qui fournit un trajet de fluide de petit diamètre, ou des tubes capillaires. Dans ce mode de réalisation, le segment 60 d'administration de médicament (à savoir le diffuseur) et les organes de régulation 70 et 70' sont séparés les uns des

autres. Le segment 60 d'administration de médicament est disposé au niveau de la pointe 34 de chacune des extrémités distales 26 et 26', et les organes de régulation 70 et 70' sont respectivement en amont des extrémités distales 26 et 26'. Cette construction est particulièrement utile pour l'administration de médicaments par l'intermédiaire de multiples extrémités (plus d'une) de cathéter. Par exemple, une administration de médicament aux deux hémisphères différents du cerveau peut être souhaitée, et la présente invention peut administrer des médicaments à chaque hémisphère de manière sensiblement égale, à cause du fait que les organes de régulation sont disposés en amont des extrémités distales plutôt qu'aux extrémités distales, comme le sont les diffuseurs. Dans ce mode de réalisation de la présente invention, les avantages suivants sont obtenus en séparant le diffuseur et l'organe de régulation : (1) accroissement des options de configuration pour la pointe de cathéter ; (2) meilleure fiabilité de la pointe de cathéter qui est implantée dans le tissu du cerveau ; et (3) nécessité réduite de tester la structure de l'organe de régulation en ce qui concerne la biostabilité.

Un autre mode de réalisation est représenté sur la figure 4B. Ce mode de réalisation est le même que celui représenté sur la figure 4A, à l'exception qu'il y a plus d'un organe de liaison 50, plus de deux extrémités distales (dans ce mode de réalisation, deux extrémités distales 26 et deux extrémités distales 26', ce qui fait un total de quatre extrémités distales), plus de deux parties 60 de segment d'administration, plus d'une partie 10 de cathéter, plus d'une branche 80, plus d'une branche 80', et plus de deux pointes distales 34 comportant un orifice 38 pour recevoir un médicament en provenance d'un orifice 32. Les organes de liaison 50 sont utilisés pour relier les parties 10 de cathéter à l'extrémité proximale 24. Ce mode de réalisation peut être utilisé pour administrer un médicament à plus de deux emplacements ciblés d'un patient.



La figure 5A représente la même structure que celle de la figure 4A, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation 90 est placé en amont de l'organe de liaison 50, de telle sorte qu'il y a un organe de régulation dans les branches 80, 80' et la  
5 partie 10 du cathéter 22, reliée par l'organe de liaison 50. Cette construction fournit des avantages supplémentaires. Par exemple, le fait que l'organe de régulation 90 soit situé en amont de l'organe de liaison 50 agit comme un pré-filtrage, et par conséquent, supprime toutes matières particulières avant l'organe de liaison 50. Cette fonction de pré-filtrage réduit les matières  
10 particulières pour les organes de régulation 70 et 70' en aval de l'organe de liaison 50, ce qui réduit la possibilité de chutes de pression et de vitesses d'écoulement différentes dans les organes de régulation 70 et 70' en aval de l'organe de liaison 50, et finalement la vitesse d'écoulement du médicament délivré par l'intermédiaire des diffuseurs ou des segments 60  
15 d'administration aux extrémités distales. En outre, ce mode de réalisation supprime la possibilité d'une insertion incorrecte d'un cathéter lorsqu'un seul organe de régulation est en aval de l'organe de liaison, et qu'un organe de régulation est en amont de l'organe de liaison 50, et qu'une branche 80 ou 80' ne comporte pas d'organe de régulation.

20 La figure 5B représente la même structure que la figure 4B, à l'exception que dans cet autre mode de réalisation de la présente invention, un organe de régulation 90 est placé entre l'extrémité proximale 24 et le premier organe de liaison 50 en aval de l'extrémité proximale 24, pour administrer un médicament à plus de deux emplacements ciblés d'un patient.

25 Conformément aux modes de réalisation représentés sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B, le fluide du médicament est poussé à travers de nombreux petits pores du segment 60 d'administration de médicament, et les organes de régulation 70, 70' et 90 ont des résistances à l'écoulement sensiblement égales, et par conséquent, le fluide du médicament délivré suit un trajet sinueux.

Dans ces modes de réalisation, les résistances à l'écoulement par l'intermédiaire de multiples extrémités distales de cathéter sont de préférence égales, de telle sorte que l'on obtient un écoulement en quantités égales par l'intermédiaire des multiples extrémités distales de cathéter. Les structures  
5 décrites ci-dessus et représentées sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B fournissent des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire des multiples extrémités distales de cathéter. Une autre description concernant le segment d'administration de médicament (à savoir le diffuseur) et l'organe de régulation de fluide, est donnée ci-dessous.

10        Diffuseur de fluide -- Une modélisation du fluide révèle qu'une distribution d'écoulement de fluide se produira avec de multiples petits trous dans de simples cathéters de silicone ou de polyuréthane. Le diffuseur, à savoir le segment 60 d'administration de médicament représenté sur les figures 4A, 4B, 5A et 5B, peut comporter toute structure appropriée. Par  
15 exemple, le diffuseur peut comporter un matériau avec des trous percés au laser ayant un diamètre de 0,0254 - 0,127 mm (0,001 - 0,005 pouce), à raison d'environ 20 - 100 trous par diffuseur. Dans un mode de réalisation, le plus distal des quarante trous ayant un diamètre de 0,127 mm (0,005 pouce) aura un pourcentage d'écoulement de 76 % par rapport au trou le plus proximal  
20 (un écoulement total de 1 microlitre/minute). Pour des trous qui ont un diamètre de 0,0254 mm (0,001 pouce), le trou distal aura un pourcentage d'écoulement de 99,95 % par rapport au trou proximal. En outre, de nombreux matériaux poreux tels qu'un métal fritté, du polyéthylène fritté ou du PTFE (à savoir du Teflon) poreux ont une capacité de diffusion. Ainsi, ces  
25 structures sont de bons diffuseurs à des vitesses d'écoulement allant d'environ 1 microlitre/minute à environ 20 microlitres/minute. En ce qui concerne le matériau de diffuseur, une constante de perméabilité inférieure à environ 30 000 et un point de bulle inférieur à environ 0,703069 kg/cm<sup>2</sup> (10 livres par pouce carré), est préférable.

Organe de régulation de fluide -- Pour équilibrer l'écoulement dans chaque hémisphère du cerveau du patient, la résistance à l'écoulement du fluide dans chaque branche du cathéter doit être importante par rapport à la résistance au niveau de l'interface du tissu. Si l'organe de régulation crée une

5 chute de pression d'environ  $0,1406138 - 0,703069 \text{ kg/cm}^2$  (2 - 10 livres par pouce carré) pour une vitesse d'écoulement d'environ 10 microlitres/minute, une variation de pression intersticielle (inférieure à  $0,0351534 \text{ kg/cm}^2$  (0,5 livre par pouce carré)) ne créera pas de déséquilibre d'écoulement dans les deux branches de cathéter pour une vitesse d'écoulement souhaitée d'environ

10 1 - 10 microlitres/minute. Pour cette chute de pression, le matériau de l'organe de régulation doit être très sinueux et avoir une longueur (c'est-à-dire une épaisseur) significative. En ce qui concerne le matériau de l'organe de régulation, une constante de perméabilité inférieure à environ 5000 et un point de bulle inférieur à environ  $0,703069 \text{ kg/cm}^2$  (10 livres par pouce carré),

15 sont préférables. Puisque l'organe de régulation est séparé du diffuseur dans ce mode de réalisation, les dimensions et les matériaux ne sont pas limités à ceux pris en considération de manière classique, acceptables pour un implant intraparenchymal. Des matériaux acceptables pour des organes de régulation, étant donné les grandes longueurs possibles à l'extérieur du cerveau, sont des

20 métaux poreux frittés, et des polymères frittés et/ou poreux. Des procédés de fabrication et des matériaux pour les organes de régulation de la présente invention comportent, sans être limités à ceux-ci, un filtre à film mince (par exemple du polyéthersulfone ou du polypropylène, de chez Pall Corporation (East Hills, NY)), une membrane de polycarbonate (de chez Osmonics, Inc.

25 (Minnetonka, MN)), du polyfluorure de vinylidène (de chez Millipore Corporation (Bedford, MA)), des filtres de profondeur en métal fritté (de chez Mott, Inc. (Farmington, CT)), du polyéthylène fritté (de chez Porex Surgical (College Park)), du verre fritté (de chez Robu Glasfilter-Gerate GmbH (Hattert, Allemagne)), un saphir à orifice, et/ou des tubes capillaires.

De préférence, l'organe de régulation est un filtre de profondeur, car il ne présente pas les inconvénients que peuvent avoir les autres matériaux. Les membranes en feuille présentent un inconvénient en ce qu'elles ont de très petits pores qui peuvent être sujets à obstruction et nécessitent une pression importante pour laisser passer l'air par la membrane humide (à savoir le point de bulle). Les organes de régulation du type à orifice présentent l'inconvénient d'une chute de pression qui est extrêmement sensible au diamètre, ce qui rend difficile et coûteux d'adapter deux organes de régulation de ce type pour obtenir des écoulements sensiblement égaux.

10 L'organe de régulation doit fournir une importante chute de pression. La chute de pression peut s'exprimer par la loi de Darcy. La loi de Darcy est la suivante :

$$K = \frac{-F\mu T}{A\Delta P}$$

où K est la constante de perméabilité

15 F est la vitesse d'écoulement

$\mu$  est la viscosité du fluide

T est l'épaisseur du trajet poreux

A est la surface

et  $\Delta P$  est le delta de pression

20 Les exigences antagonistes d'une surface importante pour le diffuseur et d'une importante chute de pression pour l'organe de régulation peuvent être satisfaites en ayant une structure séparée pour chacune de ces fonctions.

Le fait de séparer les organes de régulation des diffuseurs et de placer les organes de régulation en amont des diffuseurs conduit à ce que la résistance à l'écoulement aux extrémités distales n'est pas significative pour la résistance totale à l'écoulement, et les écoulements de fluide dans de multiples cathéters sont sensiblement égaux.

Un exemple en est que pour un cathéter AY@, si la résistance à l'écoulement dans un premier diffuseur a une valeur relative de 1, et si la

résistance à l'écoulement dans un deuxième diffuseur a une valeur relative de 2, alors un écoulement double circulera dans le premier diffuseur.

Par ailleurs, si des organes de régulation ayant une valeur de résistance relative de 100 sont placés en amont des premier et deuxième  
5 diffuseurs, de telle sorte que la résistance totale à l'écoulement dans le premier diffuseur a une valeur relative de 101, et que la résistance totale à l'écoulement dans un deuxième diffuseur a une valeur relative de 102, alors les flux dans les premier et deuxième diffuseurs seront sensiblement égaux. Une régulation d'écoulement de fluide en quantités égales dans chaque  
10 branche est la clé d'un écoulement de fluide sensiblement identique dans chaque branche.

Les caractéristiques fournies par ce mode de réalisation comportent :

1. Des éléments séparés de diffuseur et d'organe de régulation pour un cathéter bilatéral d'administration intraparenchymale de médicament.
- 15 2. L'utilisation de simples diffuseurs qui ont une sinuosité insuffisante de la structure poreuse pour constituer des organes de régulation acceptables.
3. L'utilisation de multiples petits trous (dont le diamètre est inférieur à 0,127 mm (0,005 pouce), créés avec un laser) en tant que diffuseur de fluide.
4. Une disposition de l'organe de régulation du cathéter à une  
20 extrémité proximale (non distale) du cathéter pour obtenir une flexibilité supérieure du dispositif, c'est-à-dire une réduction du nombre de jonctions, de liaisons, de composants, pour un segment distal de cathéter.
5. Une capacité à commander un écoulement dans le cathéter du cerveau avec diverses configurations et divers matériaux de cathéter non  
25 directement implantés dans les tissus du cerveau.

Ainsi, la présente invention crée un cathéter à extrémités multiples pour une administration de médicament. Plus précisément, la présente invention crée un cathéter à extrémités multiples, par exemple au moins deux, pour le cerveau d'un patient, et de manière encore plus précise, dans les deux

hémisphères différents du cerveau, avec chaque extrémité de cathéter alimentée en médicaments thérapeutiques par la même pompe, et avec des écoulements de fluide de l'agent thérapeutique sensiblement égaux entre les deux extrémités de cathéter.

5           La présente invention crée aussi un cathéter pour diffuser un agent thérapeutique sur une surface supérieure par rapport à une seule source ponctuelle. Les avantages de cette structure sont qu'elle réduit le flux de fluide et qu'elle réduit les endommagements du tissu du patient. Afin que des administrations de médicament bilatérales se fassent en quantités égales ou  
10           presque égales, deux cathéters sont nécessaires. Il est généralement souhaitable d'avoir des écoulements égaux dans les deux cathéters pour administrer des quantités égales de médicament aux deux hémisphères du cerveau.

          La présente invention peut être utilisée pour de nombreuses  
15           applications d'administration de médicament, incluant de manière non limitative une administration intraparenchymale dans un tissu, une administration intrathécale d'un médicament, et une administration ventriculaire intracérébrale (ICV) d'un médicament.

          De nombreuses modifications et variantes peuvent être apportées aux  
20           techniques et structures décrites et illustrées ici sans s'écarter de l'esprit et du but de la présente invention. Par exemple, la présente invention peut être utilisée pour infuser un agent cytostatique dans une masse maligne située dans une variété d'emplacements dans le corps, ou pour infuser un facteur de croissance nerveuse dans l'espace intrathécal de la colonne vertébrale, ou  
25           pour traiter une maladie d'Alzheimer par infusion d'indométhacine ou d'un autre médicament dans l'hippocampe d'un patient. Par conséquent, les techniques et structures décrites et illustrées ici doivent être comprises uniquement dans un but illustratif et non limitatif sur la portée de la présente invention.

**REVENDEICATIONS**

1. Cathéter médical (22) caractérisé en ce qu'il comprend :  
une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) pour un  
5 fluide contenant un médicament thérapeutique,  
une extrémité distale (26), l'extrémité distale (26) définissant au moins  
une ouverture (29), et  
une partie poreuse (60) recouvrant l'ouverture (29) définie par  
l'extrémité distale (26).
- 10 2. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel  
l'ouverture (29) définie par l'extrémité distale (26) est une ouverture latérale.
3. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie  
poreuse (60) définit des pores dont le diamètre se situe dans une plage  
comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.
- 15 4. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie  
poreuse (60) comprend des microsphères de métal fritté.
5. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie  
poreuse (60) comprend un matériau radio-opaque.
6. Cathéter médical (22) selon la revendication 1, dans lequel la partie  
20 poreuse (60) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.
7. Cathéter médical (22) caractérisé en ce qu'il comprend :  
une extrémité proximale (24) comportant une ouverture (17) pour un  
fluide contenant un médicament thérapeutique,  
au moins deux extrémités distales (26, 26'), l'extrémité proximale (24)  
25 étant reliée aux extrémités distales (26, 26') par un organe de liaison (50) à  
branches, les extrémités distales (26, 26') définissant chacune au moins une  
ouverture (29),  
un diffuseur (60) recouvrant l'ouverture (29) de chaque extrémité  
distale (26, 26'), et

un organe de régulation (70, 70', 90) entre l'organe de liaison (50) à branches et chaque extrémité distale (26, 26') pour obtenir des écoulements sensiblement égaux par l'intermédiaire de chaque extrémité distale (26, 26').

8. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel  
5 l'ouverture (29) définie par au moins une extrémité distale (26, 26') est une ouverture latérale.

9. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, comportant en outre un organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50).

10. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les  
10 diffuseurs (60) définissent des pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

11. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel au moins un diffuseur (60) comprend un matériau radio-opaque.

12. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les  
15 diffuseurs (60) comprennent une partie à microsphères en métal fritté.

13. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel les diffuseurs (60) comprennent du tungstène, du tantale ou du titane.

14. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel chaque organe de régulation (70, 70', 90) comprend un matériau définissant des  
20 pores dont le diamètre se situe dans une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

15. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel chaque organe de régulation (70, 70', 90) comprend un matériau radio-opaque.

16. Cathéter médical (22) selon la revendication 7, dans lequel au  
25 moins un organe de régulation (70, 70', 90) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

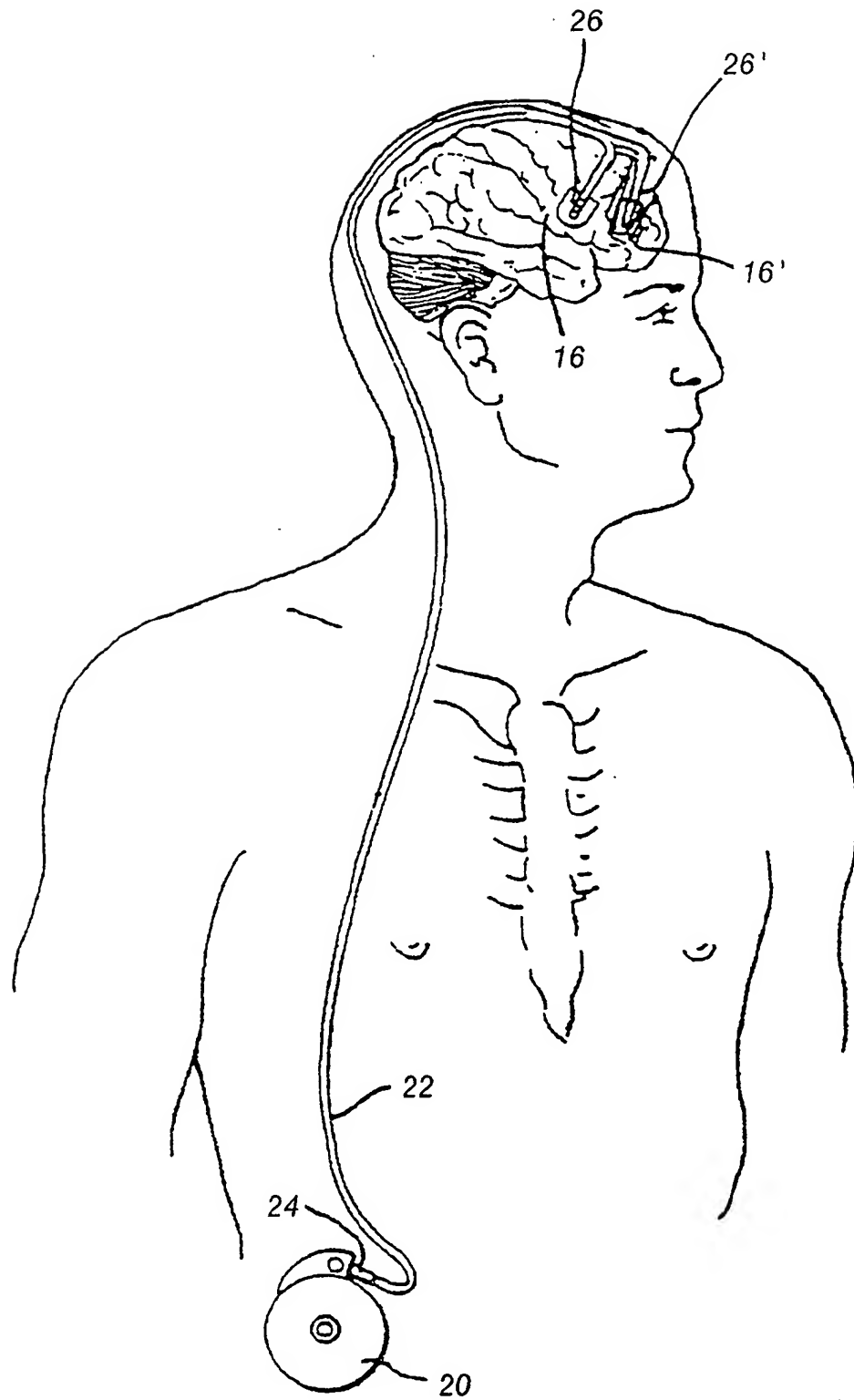
17. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend un matériau définissant des pores dont le diamètre se situe dans  
30 une plage comprise environ entre 0,3 et 6,2 microns.

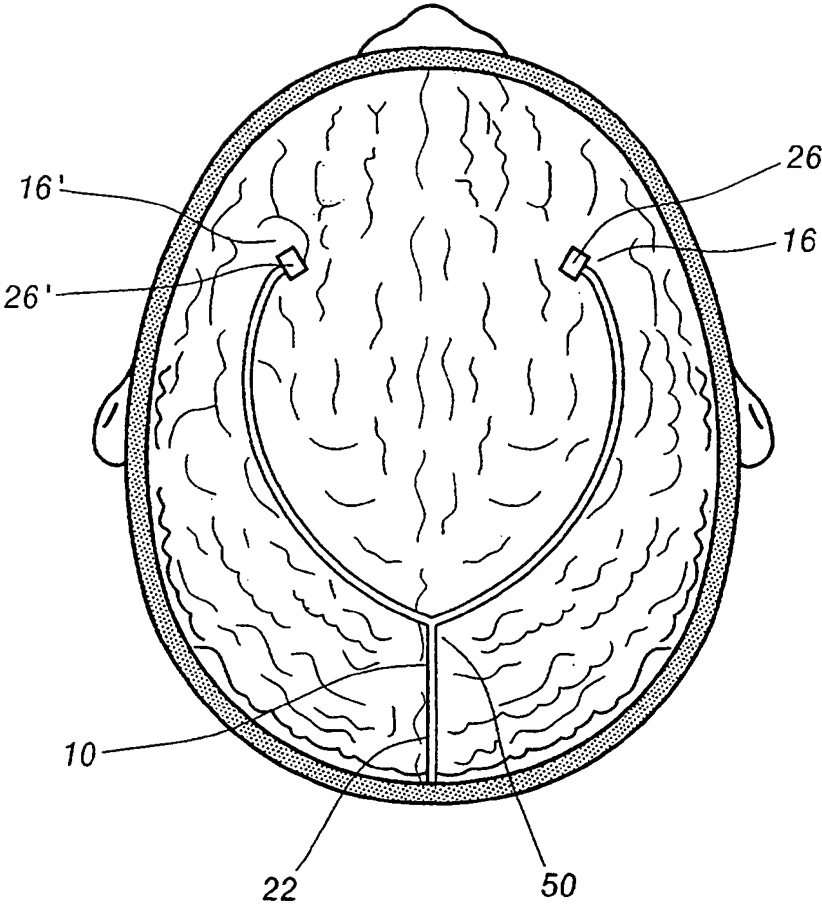


18. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend un matériau radio-opaque.

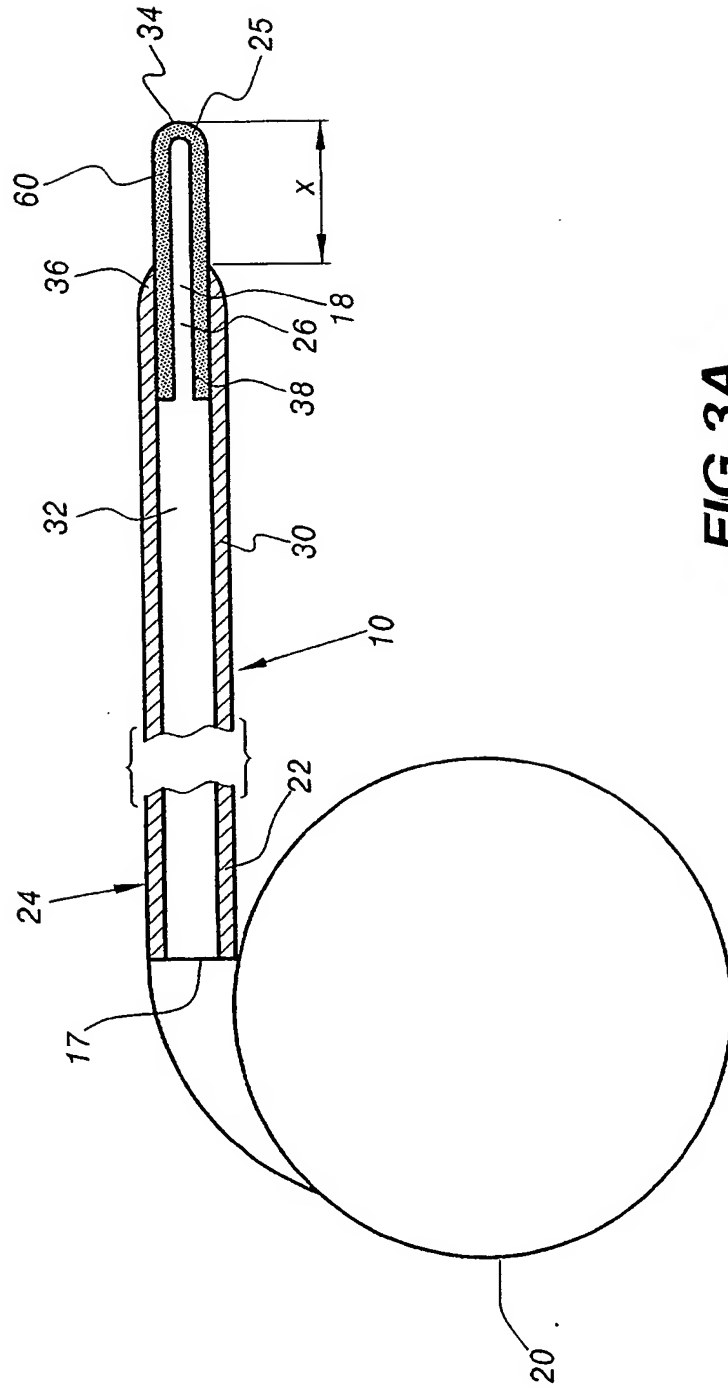
19. Cathéter médical (22) selon la revendication 9, dans lequel  
5 l'organe de régulation (70, 70', 90) en amont de l'organe de liaison (50) comprend du tungstène, du tantale ou du titane.

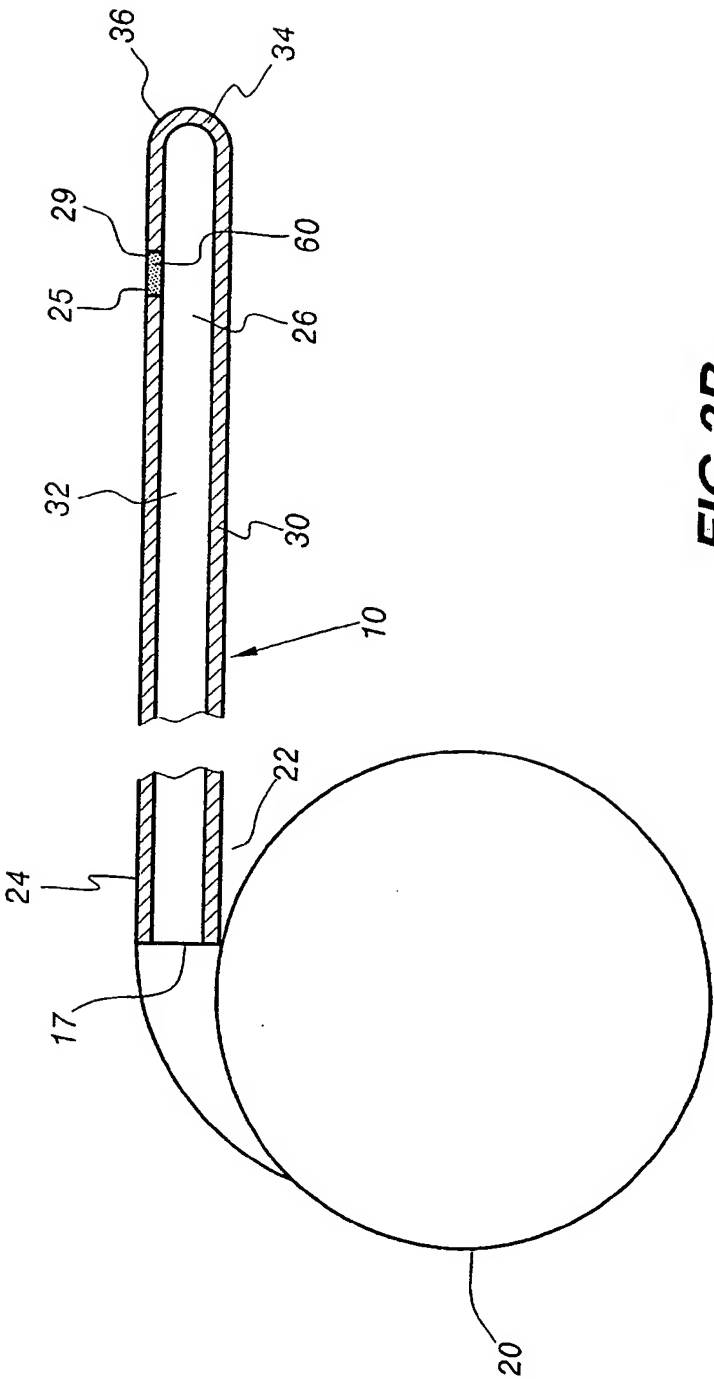
1/10

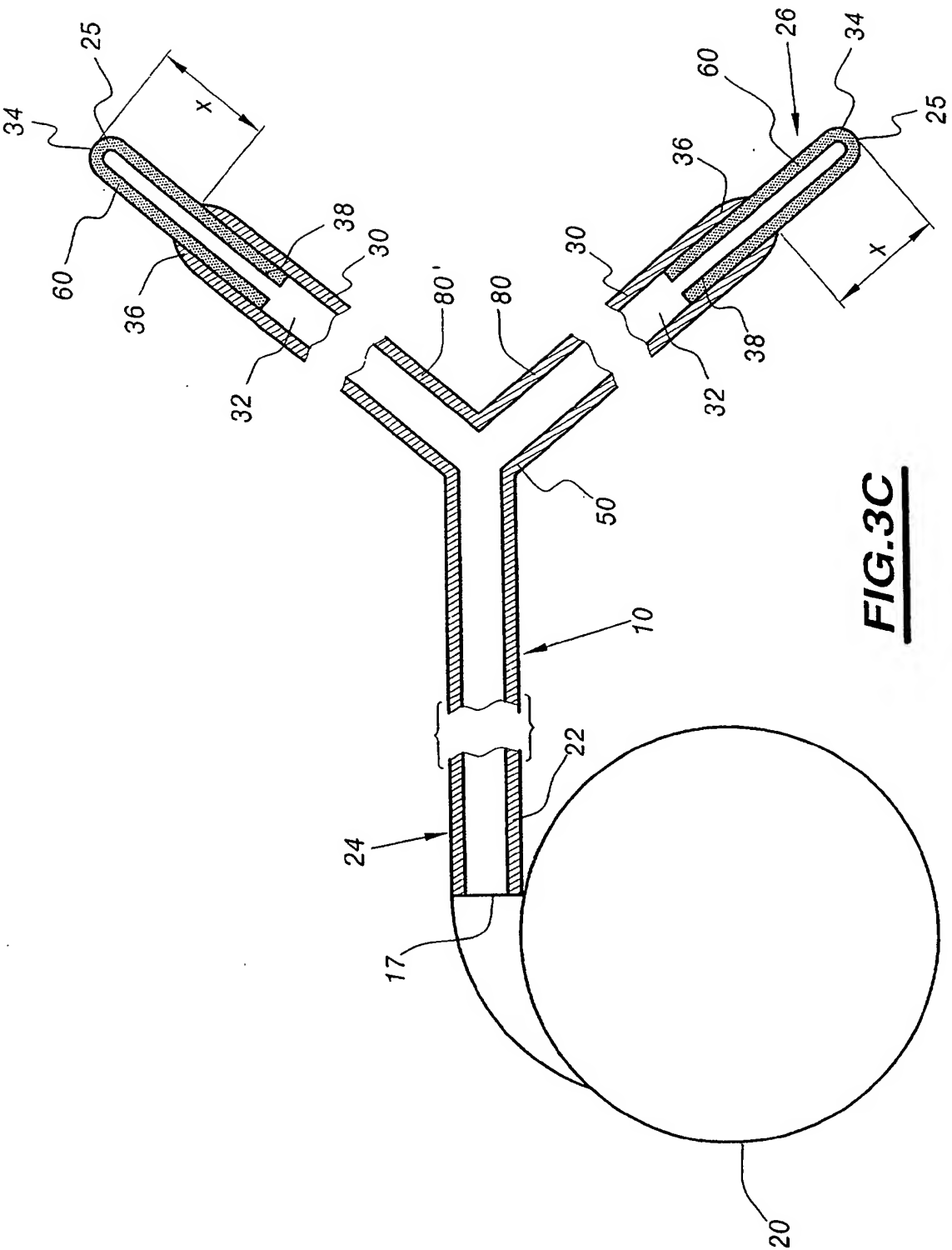
**FIG. 1**

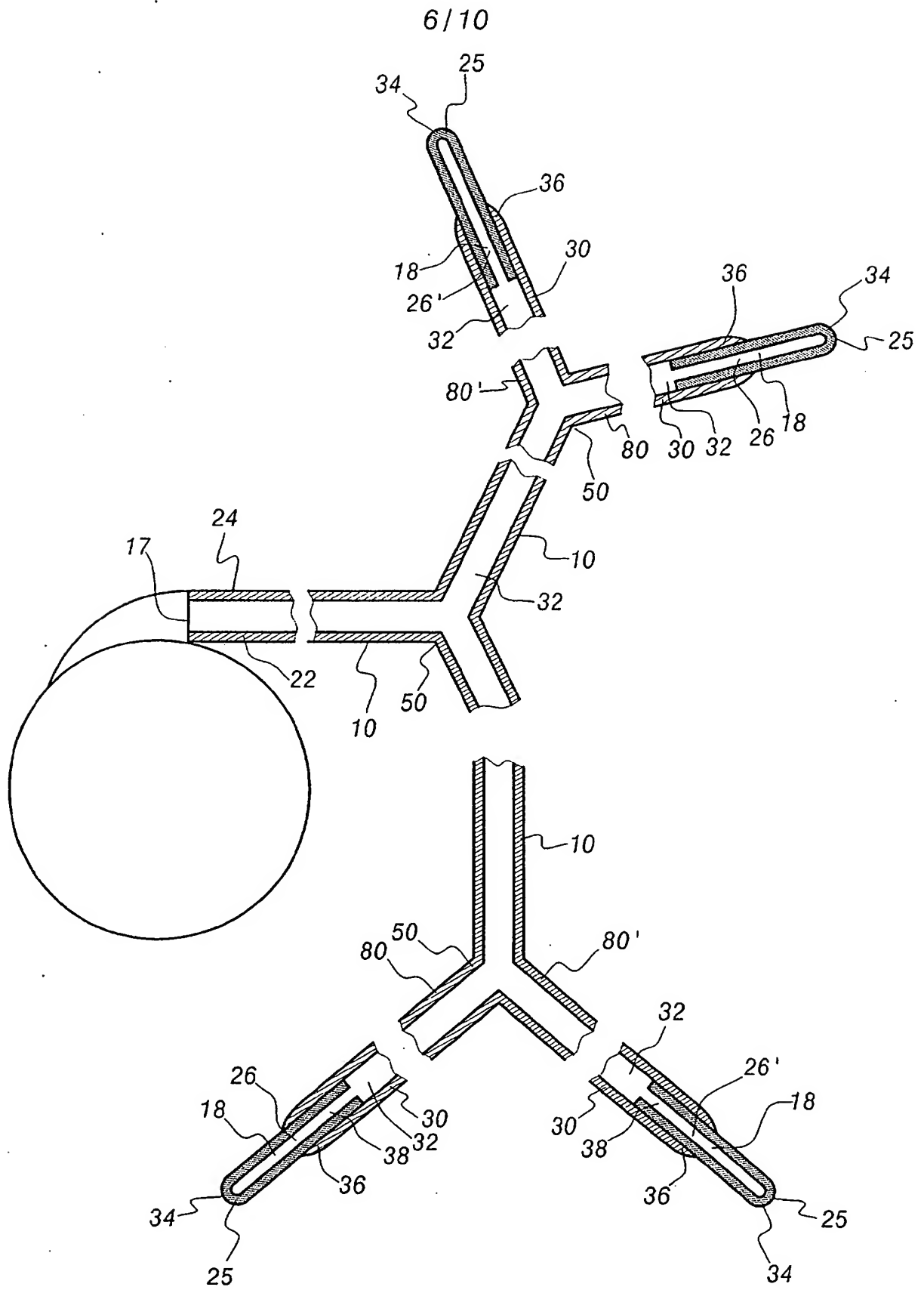


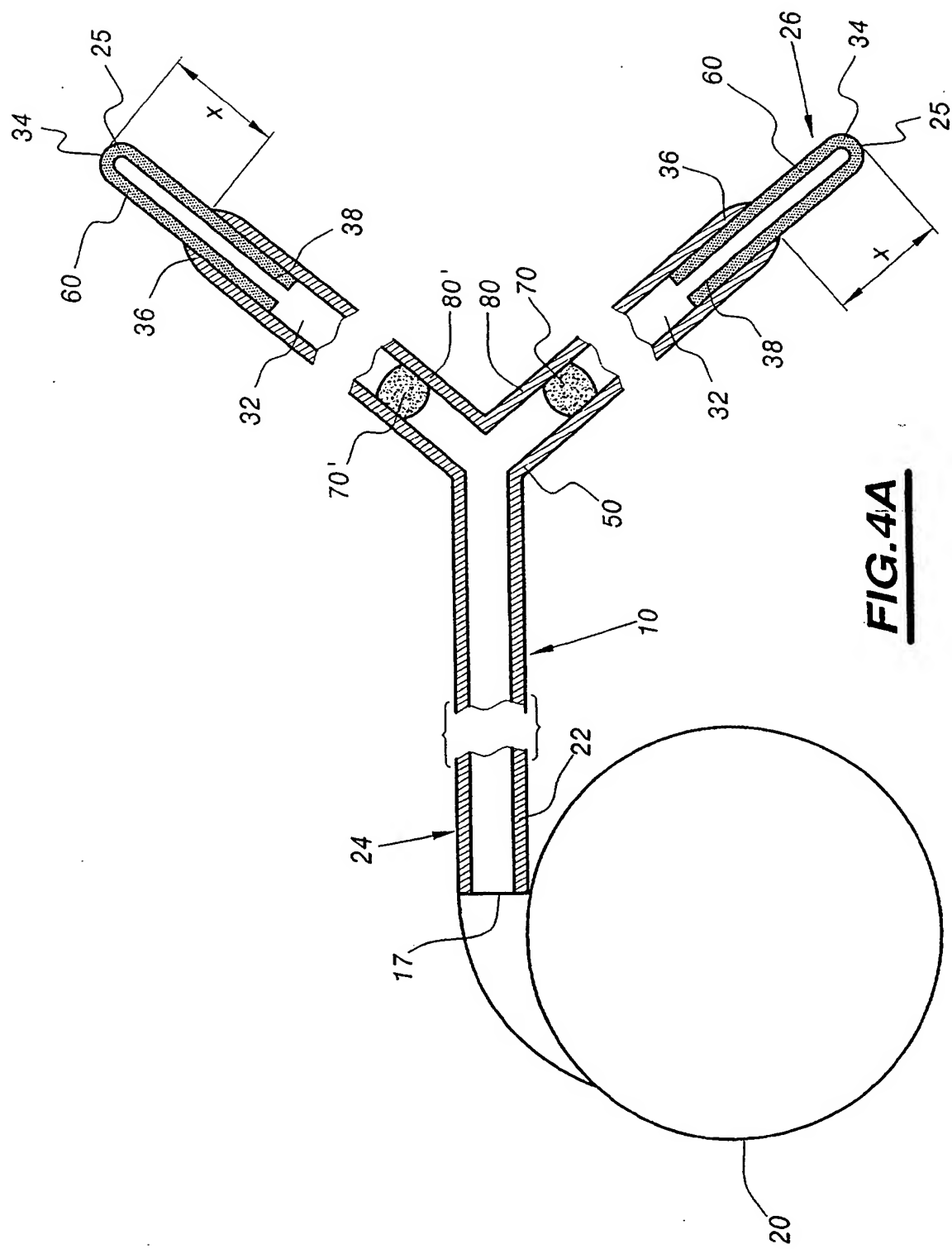
**FIG.2**





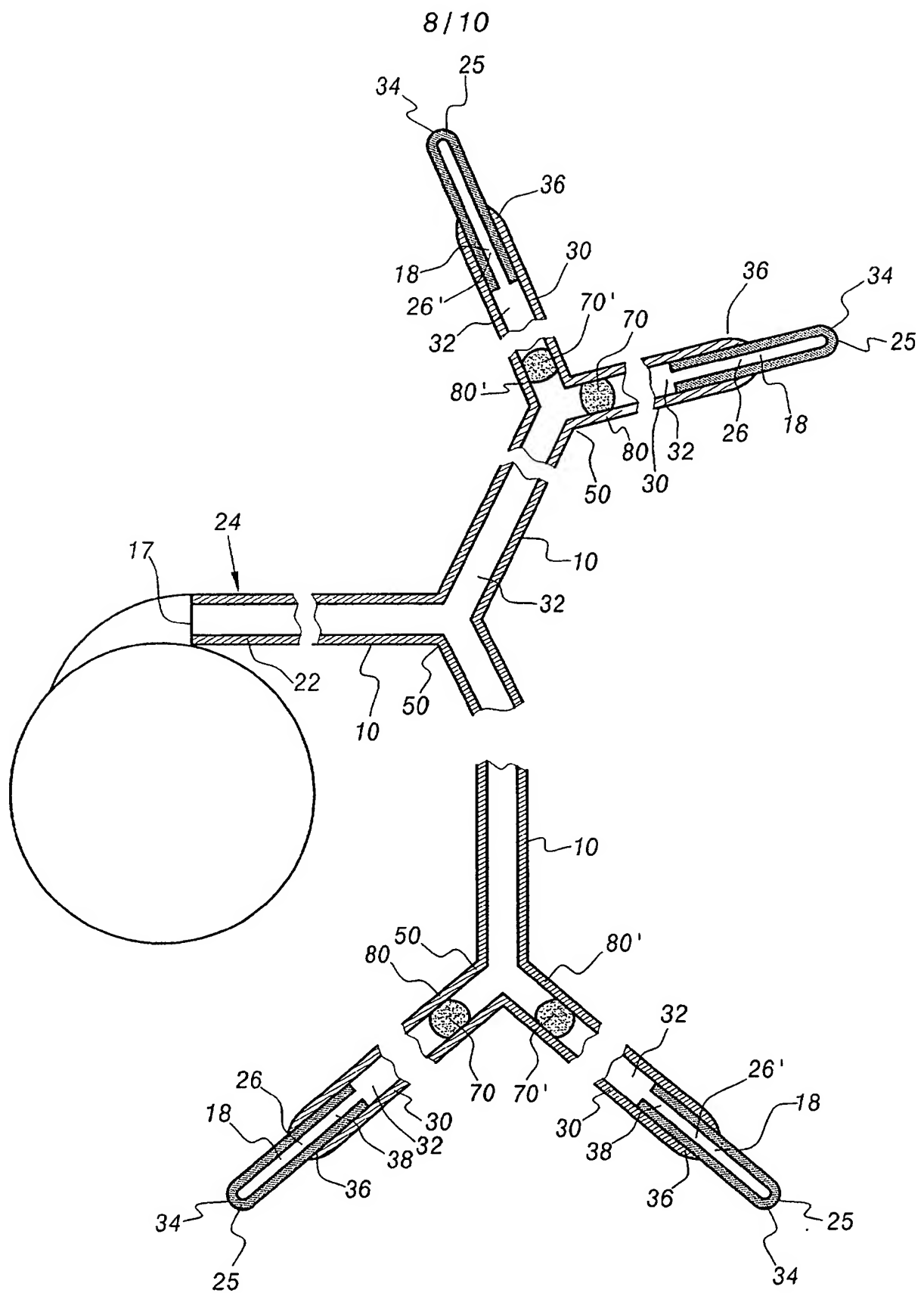


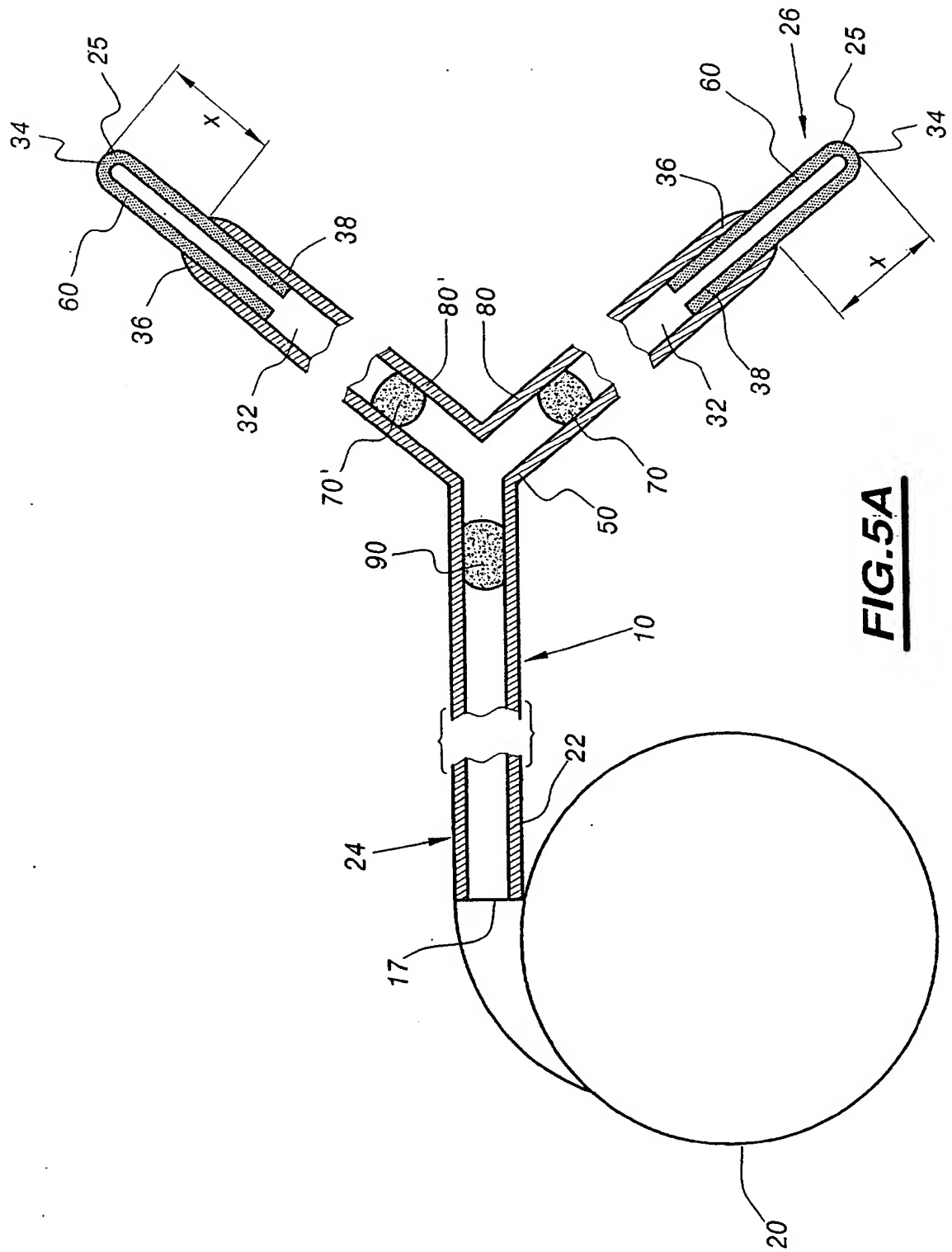




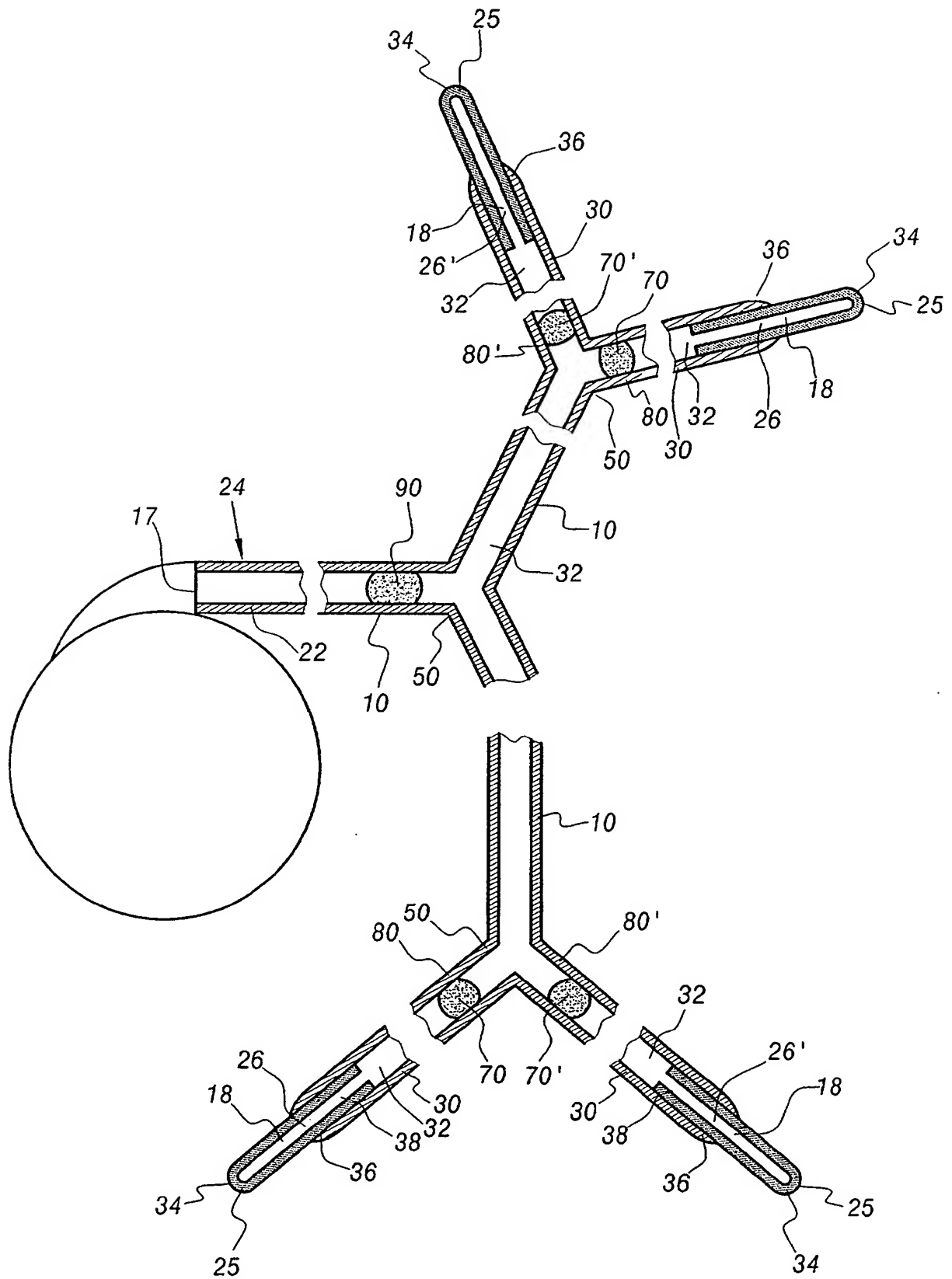
**FIG. 4A**







10/10

**FIG. 5B**



US006551290B1

(12) **United States Patent**  
Elsberry et al.

(10) Patent No.: **US 6,551,290 B1**  
(45) Date of Patent: **Apr. 22, 2003**

(54) **CATHETER FOR TARGET SPECIFIC DRUG DELIVERY**

(75) Inventors: **Dennis D. Elsberry**, Plymouth, MN (US); **Chris Christiansen**, Oakdale, MN (US); **Mary M. Morris**, Mounds View, MN (US); **Douglas Owen Hankner**, Fridley, MN (US); **Robert Cushing Hamlen**, Edina, MN (US)

(73) Assignee: **Medtronic, Inc.**, Minneapolis, MN (US)

(\*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/540,444**

(22) Filed: **Mar. 31, 2000**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> ..... **A61M 25/00**

(52) U.S. Cl. .... **604/284; 604/173; 604/93.01**

(58) Field of Search ..... **604/19, 48, 506-509, 604/511, 93.01, 94.01, 103.1, 118, 126, 173, 264, 523, 529, 284**

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,469,578 A	9/1969	Bierman
3,640,269 A	2/1972	Delgado
3,817,248 A	6/1974	Buckles et al.
4,186,745 A	2/1980	Lewis et al.
4,863,441 A	9/1989	Lindsay et al.
4,947,842 A	8/1990	Marchosky et al.
4,989,601 A	2/1991	Marchosky et al.
5,087,244 A	2/1992	Wolinsky et al.
5,181,659 A	1/1993	Ohe
5,257,979 A	11/1993	Jagpal
5,462,521 A	10/1995	Brucker et al.

5,695,479 A	12/1997	Jagpal
5,782,797 A	7/1998	Schweich, Jr.
5,810,760 A	9/1998	Andrews
5,823,996 A	10/1998	Sparks
5,848,987 A	12/1998	Baudino et al.
5,858,003 A	1/1999	Atala
5,957,901 A	9/1999	Mottola et al.
6,017,323 A	1/2000	Chee
6,030,358 A	2/2000	Odland
6,050,986 A	4/2000	Hektner
6,093,180 A	7/2000	Elsberry

**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

EP	0 564 321	10/1993
JP	3-41967	2/1991
WO	WO 96/33761	10/1996
WO	WO 98/15315	4/1998

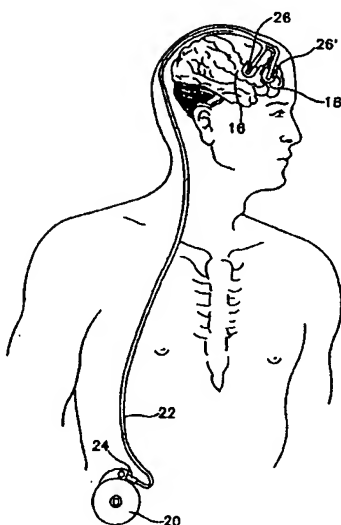
*Primary Examiner*—Brian L. Casler  
*Assistant Examiner*—Catherine Serke

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Banner & Witcoff, Ltd.

(57) **ABSTRACT**

A medical catheter comprising a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug, a distal end, the distal end defining at least one opening, and a porous portion covering the opening defined by the distal end. In one embodiment, the medical catheter comprises a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug, at least two distal ends, the proximal end connected to the two distal ends with a connector, the distal ends each defining at least one opening, a diffuser covering the opening of each distal end, and a separate restrictor downstream of the connector and upstream of each distal end to provide substantially equal flow through each distal end. An additional restrictor can also be placed upstream of the connector. In another embodiment, a combination diffuser and restrictor covers the opening of each distal end.

**19 Claims, 10 Drawing Sheets**



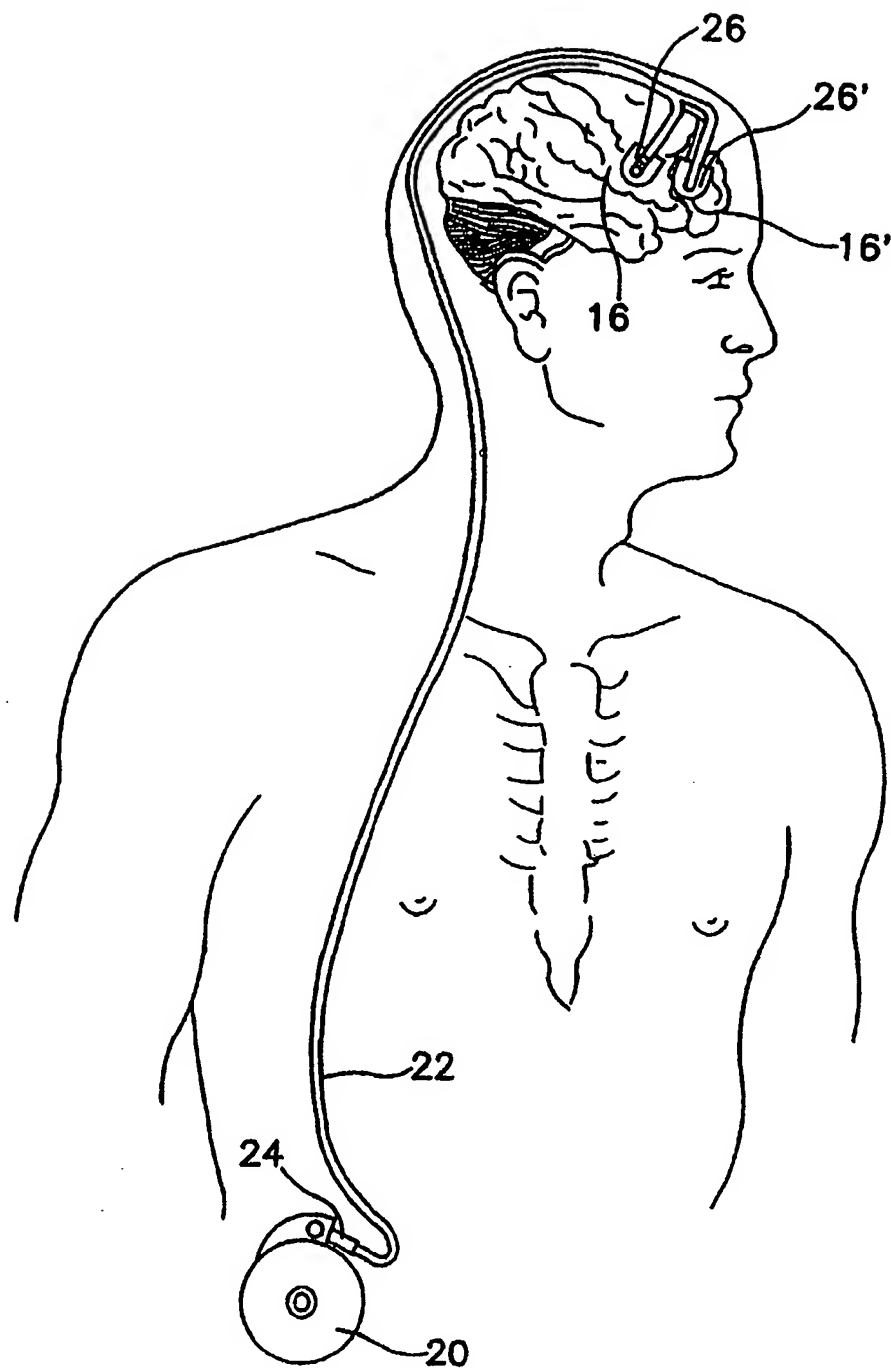


FIG. 1

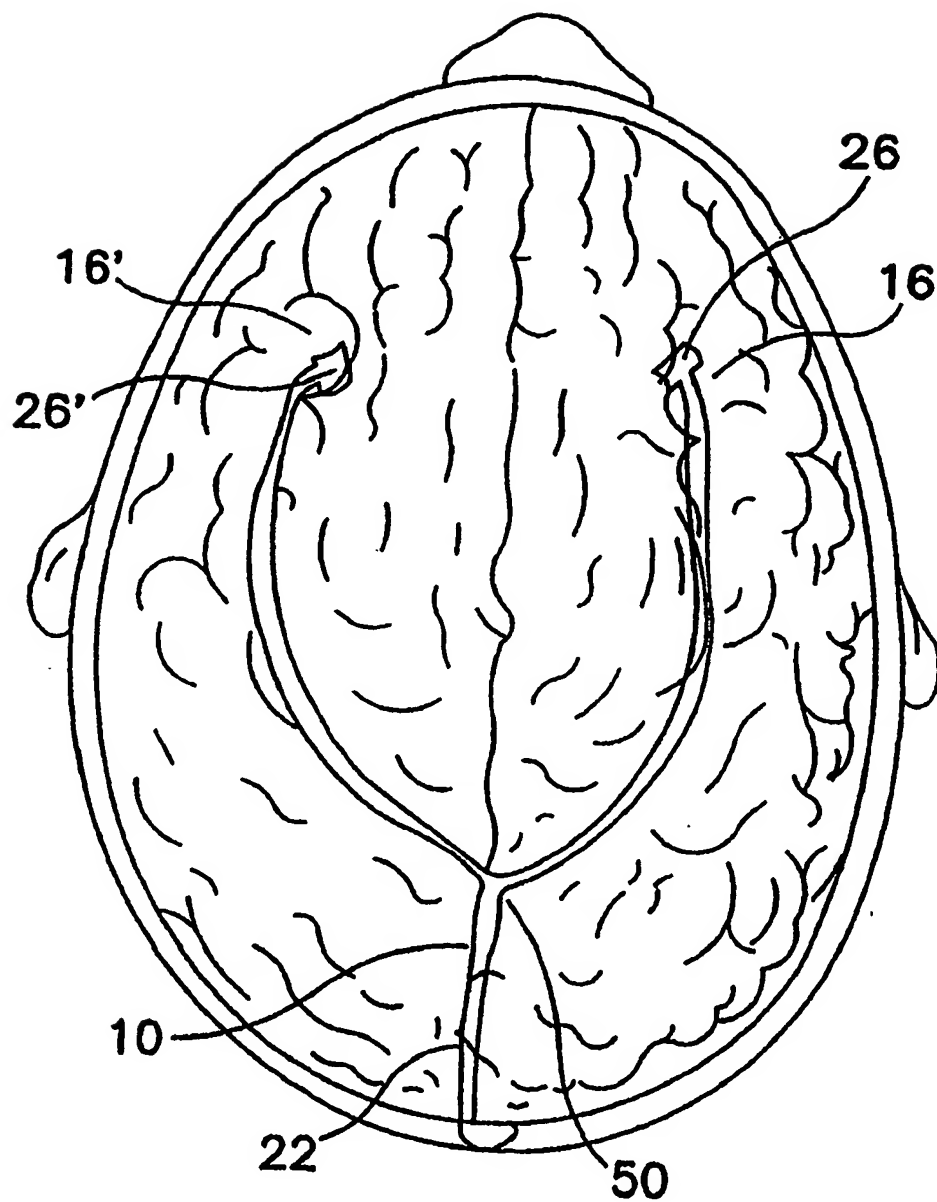
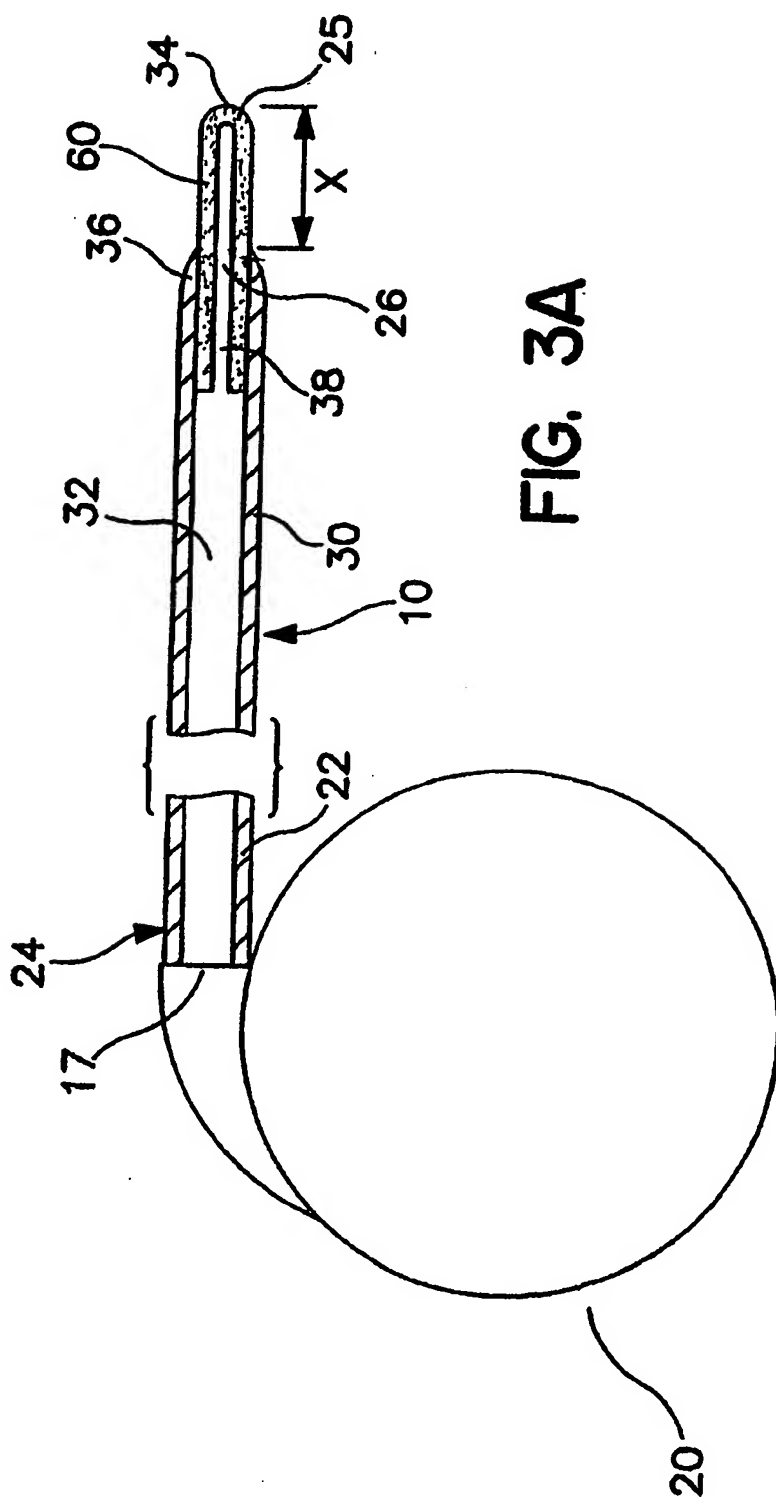
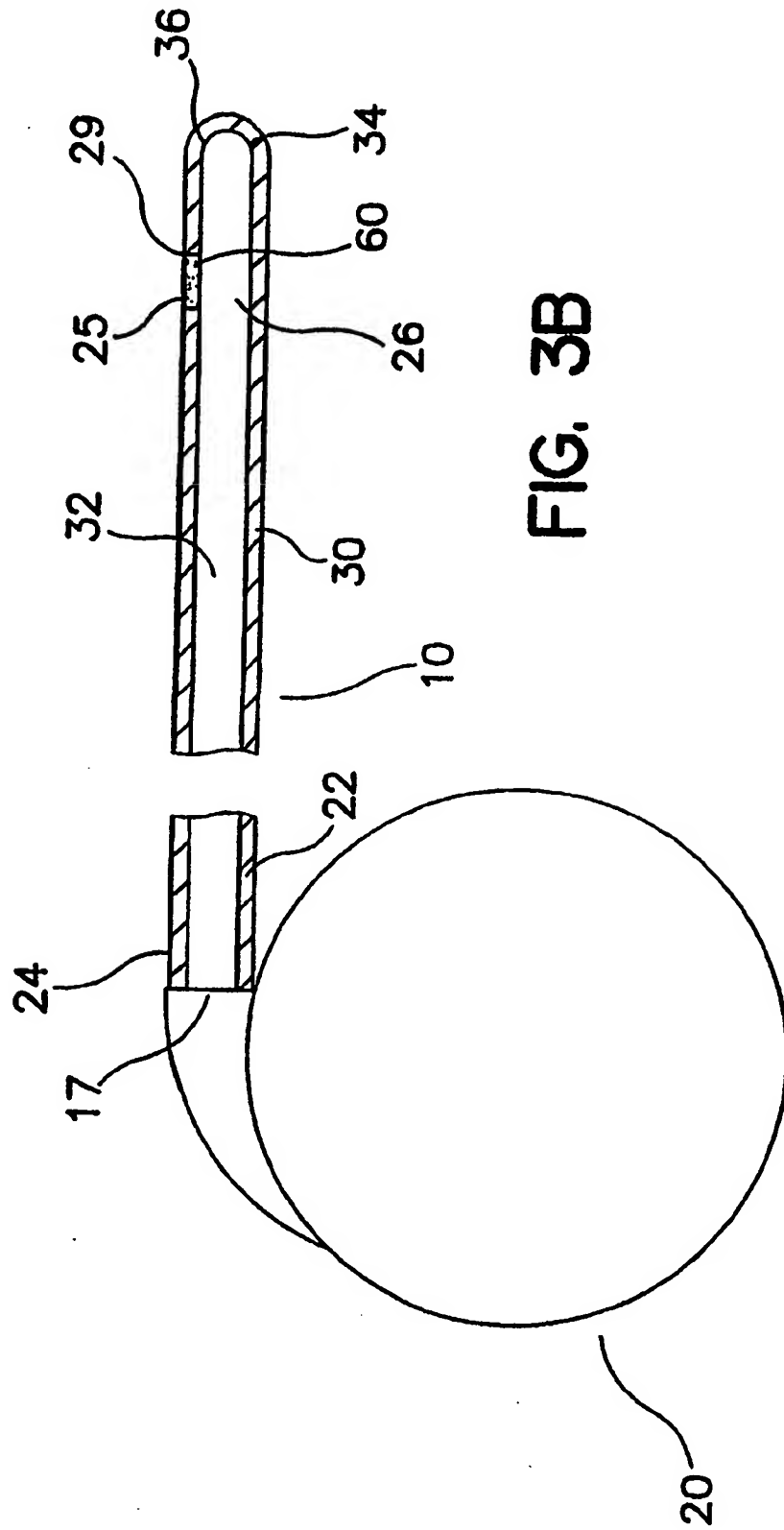


FIG. 2







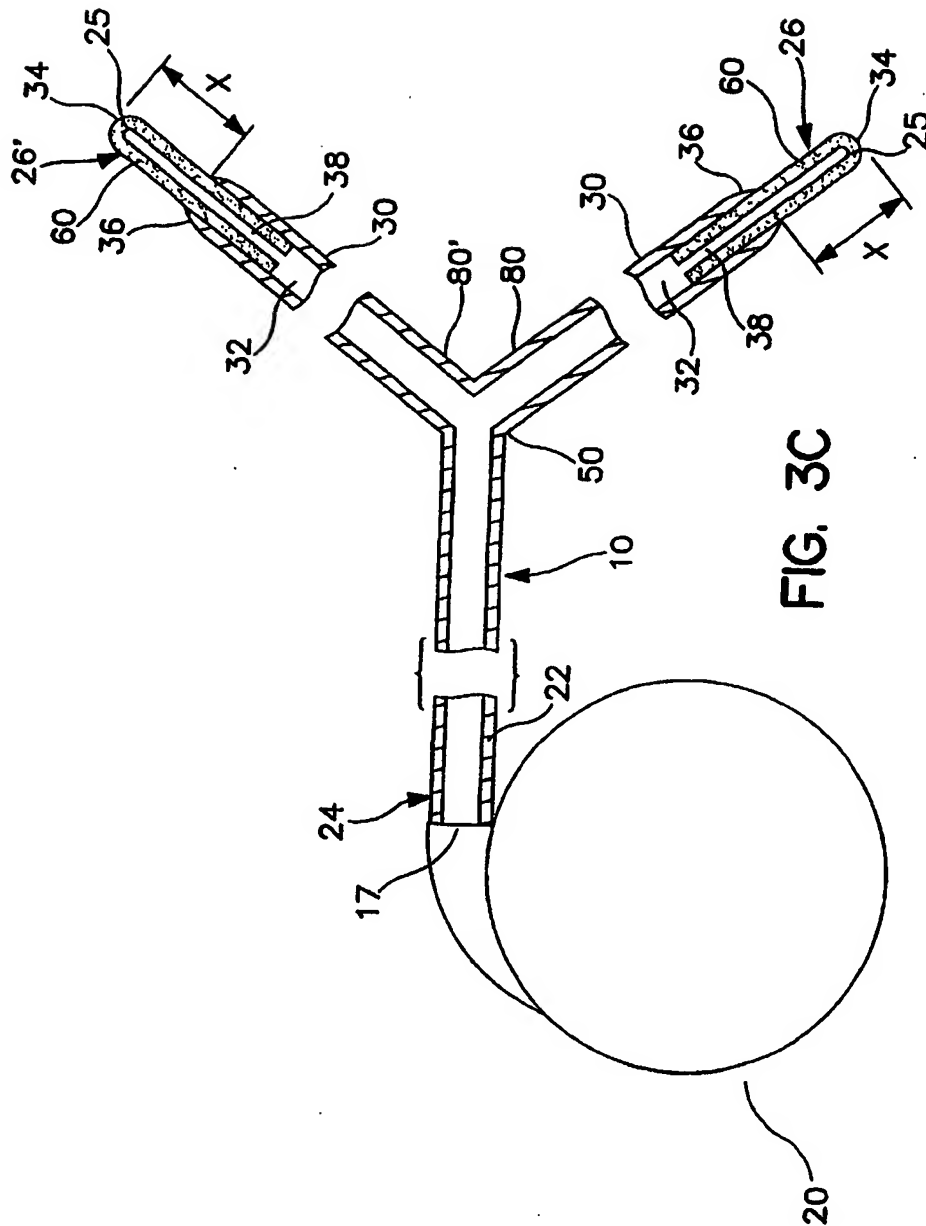


FIG. 3C

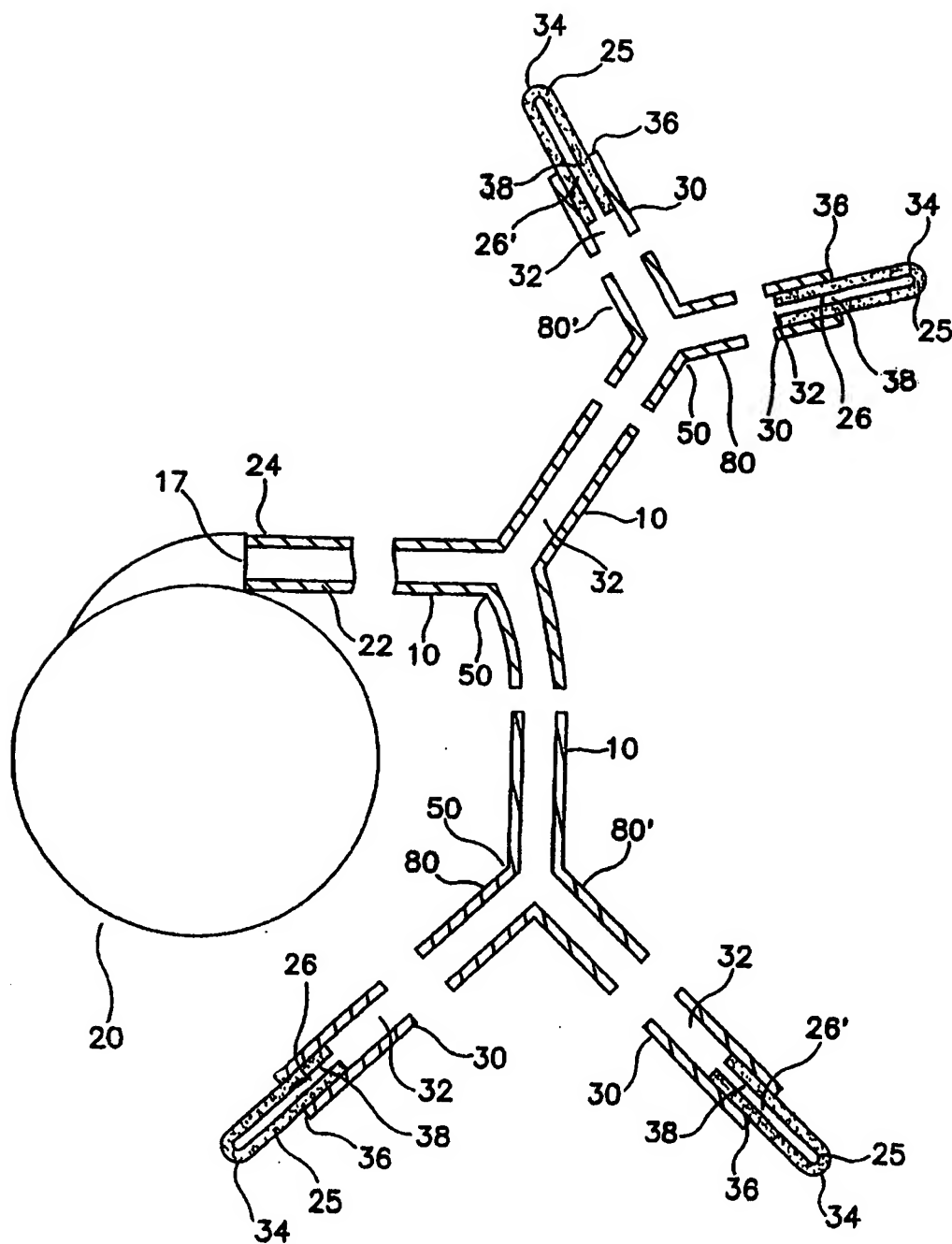
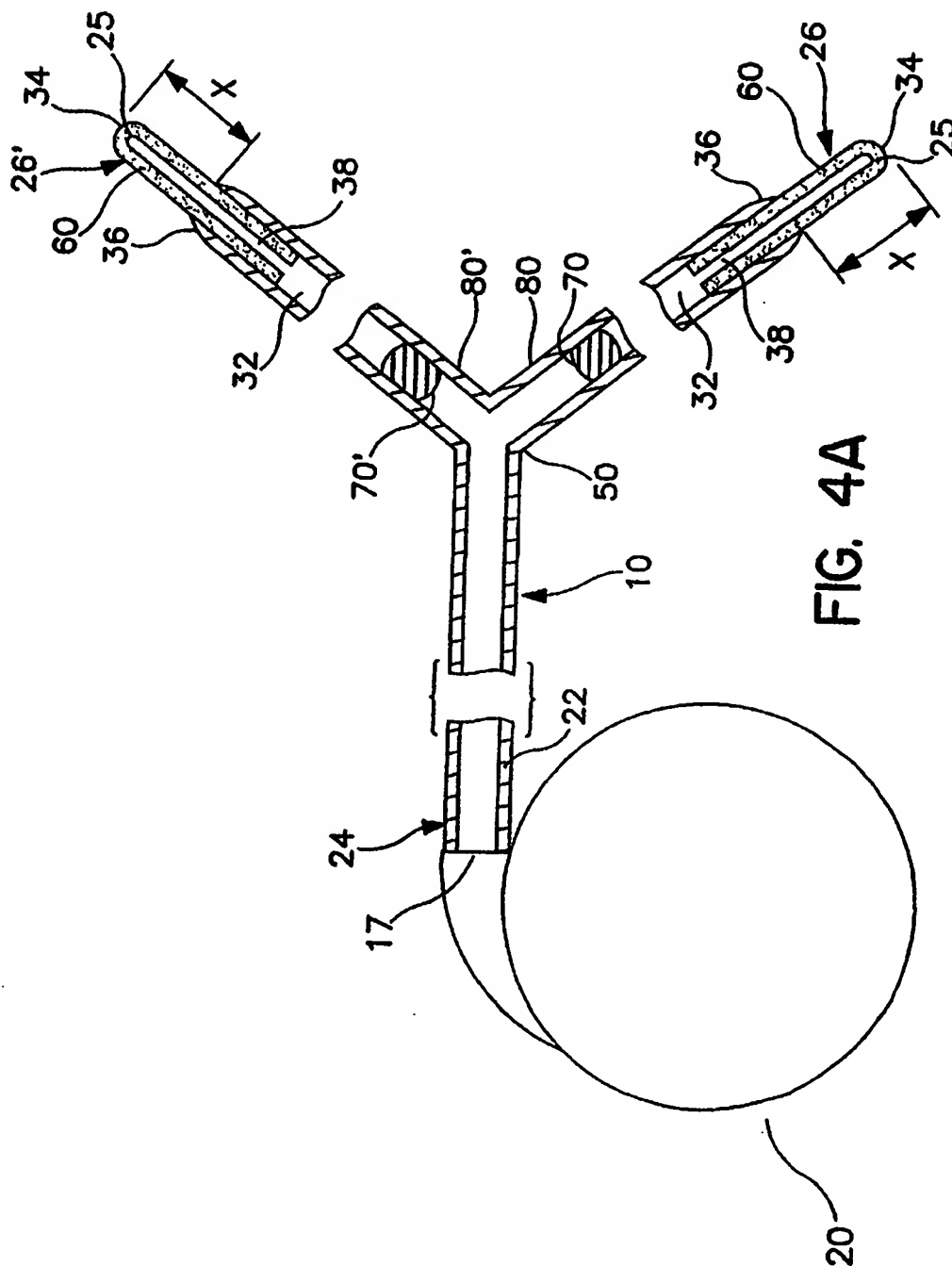
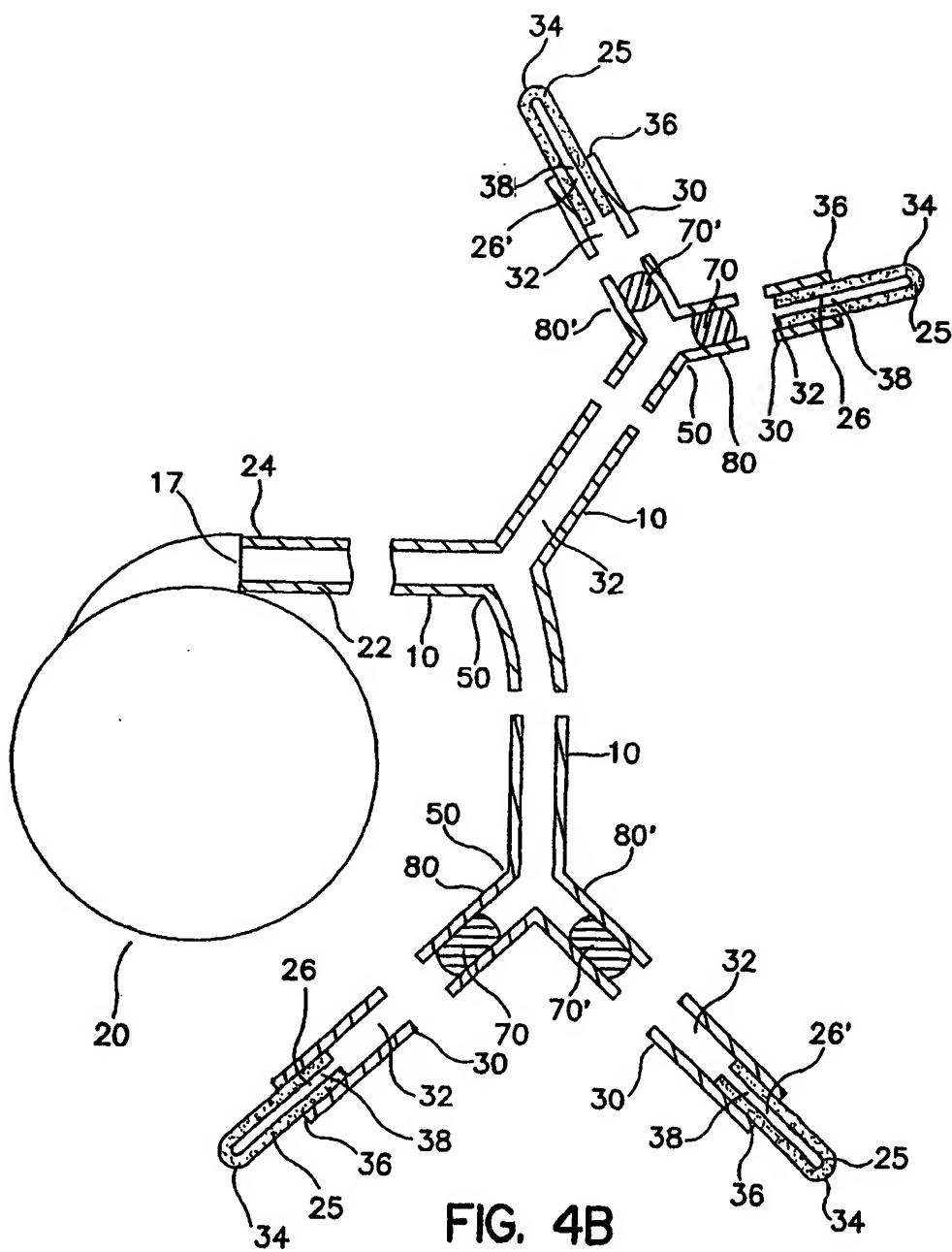
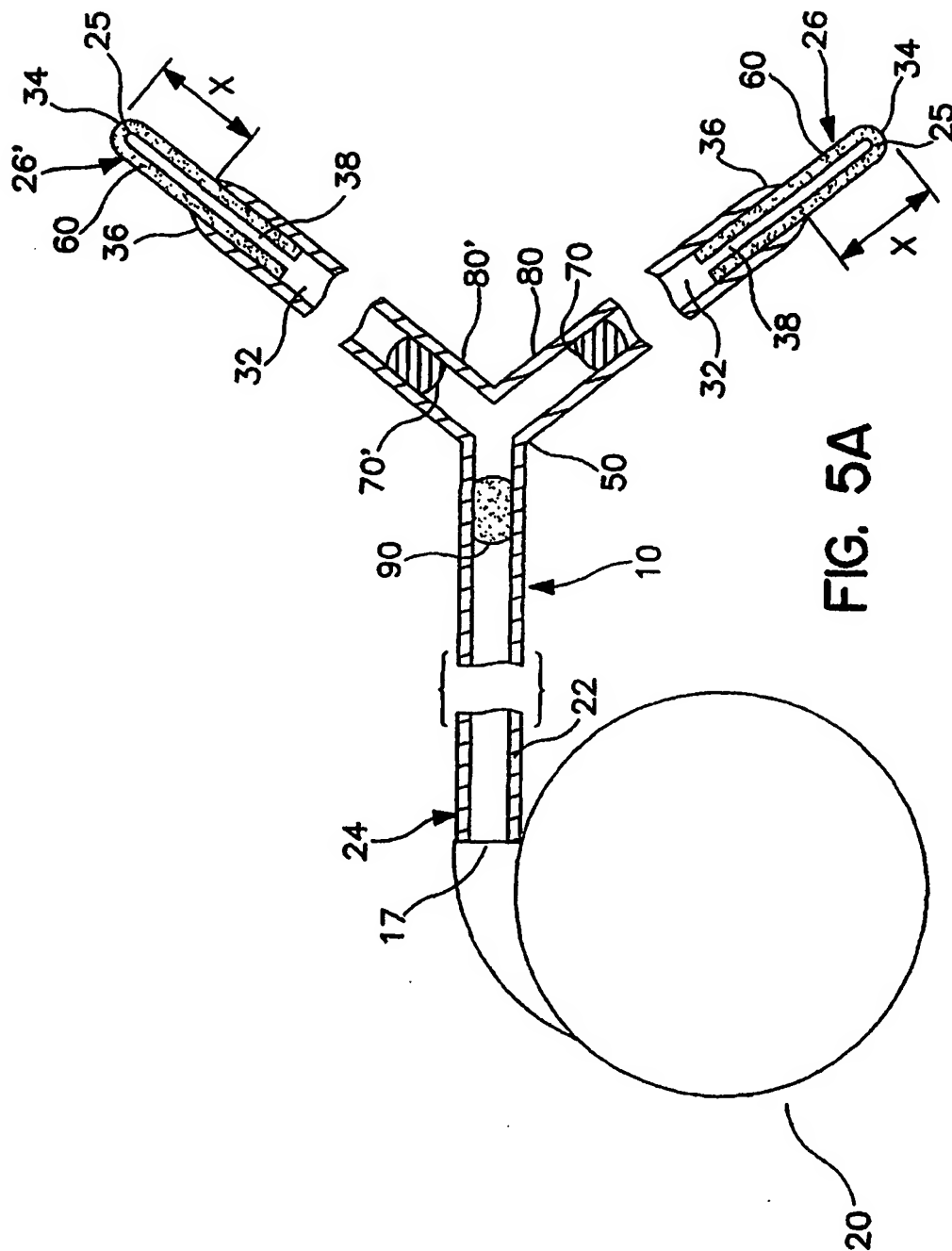
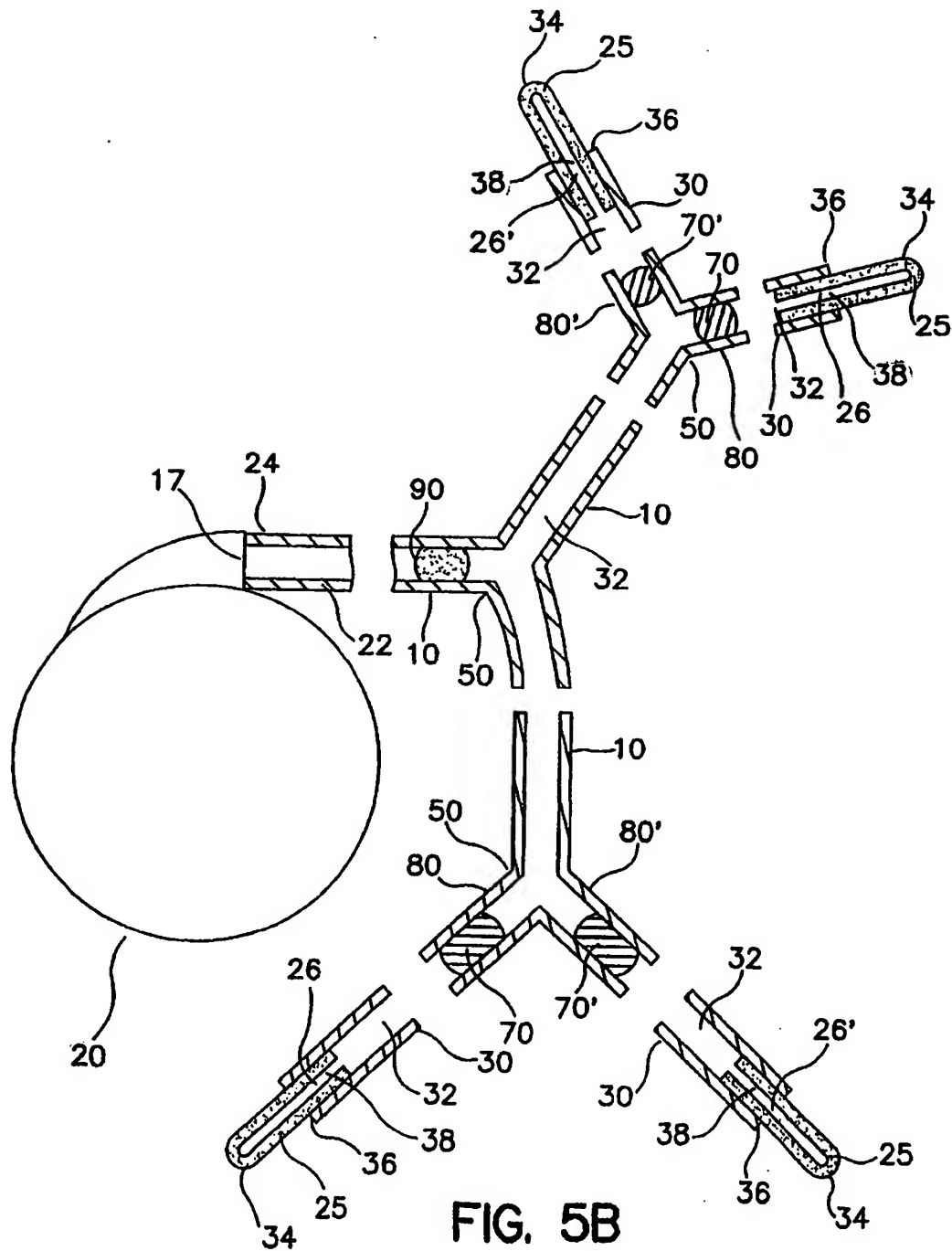


FIG. 3D









1

## CATHETER FOR TARGET SPECIFIC DRUG DELIVERY

### FIELD OF INVENTION

This invention relates to medical catheters for target specific drug delivery.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

Medical therapies may require the targeting of the therapy to a targeted patient site to maximize the therapeutic benefit and/or minimizing adverse effects to other organs or tissues outside the targeted patient site.

Huss & Reinhardt, U.S. Pat. No. 4,968,306 describes an elongated catheter assembly for intravascular delivery of intravenous therapeutic fluids. This assembly has a distal end having multiple pores which is sheathed by an outer proximal segment for variable exposure of delivery surface area by sliding the distal segment from the outer proximal sheath. A disadvantage of this assembly is that it results in a lack of homogeneity of pore placement and pore number for fluid discharge, which indicates a pore size of 2-20 microns.

Delgado, U.S. Pat. No. 3,640,269 describes a fluid delivery assembly having two flexible fluid-impermeable tubes open at one end and provided with an enlarged flexible permeable bag at the delivery segment. This bag is comprised of a membrane having uniform porosity less than 0.5 microns and having a water permeability of at least 60 mL/minute/cm as a description of fluid permeability. While this design is capable of uniform fluid delivery to tissues adjacent to the permeable bag, a disadvantage of this assembly is its inability to be specifically targeted to a patient site due to the flexible distal bag.

Thus, there is a need for a device that provides uniform distribution of therapeutic agents to a targeted patient site or multiple targets sites. There is also a need for a device that provides this uniform distribution, yet has sufficient rigidity for accurate placement of the device so that it can deliver therapeutic agents to the targeted patient site or multiple sites.

### SUMMARY OF THE INVENTION

A new medical catheter has now been discovered that provides uniform distribution of therapeutic agents to a targeted patient site. Moreover, the medical catheter of the present invention has a unique structure that permits it to be accurately placed so that it can uniformly distribute therapeutic agents to the targeted patient site.

In a one embodiment of the present invention, the catheter has at least two distal ends, and a proximal end joined to the two distal ends via a connector, such as a "Y" connector having three legs. Thus, the two distal ends and the proximal end are each located at a separate ends of the legs of the connector. Preferably, restrictors are placed in each leg of the connector. A restrictor is a structure that provides a significant pressure drop when fluid flows through that structure. The restrictors of the present invention provide structure to balance the flow for a multiple catheter system. The restrictors can be made of any suitable material, e.g., a powder material such as sintered metal powder. In this embodiment, diffusers are placed at the distal ends. A diffuser is a structure that diffuses and delivers a therapeutic agent over a large surface area as opposed to a single point source. In this embodiment, the diffusers and restrictors, which are in each leg having a distal end, are separated from each other. Preferably, the diffuser is at the tip of each distal end, and the each restrictor is upstream of the distal end. This construc-

2

tion is particularly useful for delivery of drugs via multiple catheter ends. For example, drug delivery to the two different hemispheres of the brain may be achieved, and the present invention can deliver drugs to each hemisphere substantially equally because of the restrictor(s) upstream of the distal ends, rather than at the distal ends as are the diffusers. In this embodiment of the present invention the following benefits are obtained by separating the diffuser and the restrictor: (1) increase in design options for the catheter tip; (2) improved reliability of catheter tip that is implanted in the brain tissue; and (3) reduced need to test the restrictor structure for biostability.

In another embodiment of the present invention, a restrictor is placed upstream of the Y connector as well, so that there is a restrictor in all three legs of the catheter joined by the Y connector. This construction provides additional benefits. For example, having the restrictor upstream of the Y connector acts as a pre-filter, and thus removes any particulates prior to the Y connector. This pre-filter function reduces particulates to the restrictors downstream of the Y connector, thus reducing the potential for different pressure drops and flow rates through the restrictors downstream of the Y connector, and ultimately the flow rate of the delivered drug through the diffusers at the distal ends. In addition, this embodiment eliminates the possibility for insertion of a catheter where only one restrictor is downstream of the Y connector, and one restrictor is upstream of the Y connector.

In another embodiment, the catheter of the present invention comprises a rigid assembly having a rigid tube for positioning the distal end of the catheter near a targeted patient site or sites. The distal end of the catheter has a rigid porous delivery segment having a porosity less than 0.50 microns for achieving homogenous delivery to the targeted patient site. More specifically, in this embodiment, the catheter of the present invention has a rigid assembly having an open tube having a distal end, the distal end having sintered metal powder, for example, metal microspheres to provide uniform porosity of the delivery segment. In this embodiment, the distal end comprises at least one uniform surface made of sintered metal powder. Preferably, the sintered metal powder can be made of any light-weight, high tensile strength material, e.g., tungsten, titanium or tantalum. In this embodiment, the rigid assembly functions as both a diffuser and a restrictor. The sintered metal rigid assembly of this embodiment can be fabricated using a single cavity carbon mold, and a mold insert. Alternatively, the sintered metal rigid assembly can be fabricated using powdered metal and pyrogenic sintering, such as high pressure plus pyrogenic sintering. Sintered metal rigid assemblies can be positioned at the distal ends of separate legs of a catheter for placement at multiple patient targets. The distal ends can each join to a connector (e.g., a "Y" connector) for connection to a single therapy source. The sintered metal rigid assembly of this embodiment functions as both a fluid restrictor and a fluid diffuser. Thus, the diffuser and restrictor functions can be combined, as in a membrane tip, or separated, with the restrictor being upstream of the diffuser in each leg of the catheter.

When it is desired for the sintered metal powder to be radiopaque, a radiopaque material can be used, such as tungsten, titanium or tantalum. These metals are non-magnetic, and therefore are safe within a magnetic imaging environment.

An objective of the present invention is to provide for multiple catheter ends for drug delivery arising from a single pump source. The present invention provides a catheter construction that provides desired distribution in a targeted area of the patient, such as giving medications intraparenchymally into tissue. Drug delivery by the present invention can be to an organ, and uniform distribution to that organ

3

may be desired. It is a further objective of the present invention to provide for multiple catheter ends, at least two, into the brain of patient, and more specifically, into the two different hemispheres of the brain, with each catheter end supplied with therapeutic drugs by the same pump, and with the fluid flow of the therapeutic agent being substantially equal between the two catheter ends. It is usually desirable to have equal amounts of drug delivered to both brain hemispheres.

Another objective of the present invention is to provide a catheter to diffuse a therapeutic agent over a larger surface area than from a single point source. This structure results in a decrease in fluid flux and reduces potential for damaging tissue near the infusion site. In order for equal or near equal bilateral drug delivery to occur, two distal ends are required since fluid delivered from one distal end to a target site at one hemisphere will not deliver fluid to the other hemisphere.

The present invention can be used for many drug delivery applications, including but not limited, to intraparenchymal or tissue infusion (such as brain tissue infusion), intrathecal drug delivery and intracerebral ventricular (ICV) drug delivery, or any drug infusion into a fluid filled space or to a tumor.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 illustrates the catheter of the present invention, as implanted in a preferred location of the human body, and for drug delivery to each side of a patient's brain.

FIG. 2 is a top view of the catheter of the present invention as implanted and which provides drug delivery to the two hemispheres of a patient's brain.

FIG. 3A illustrates an embodiment of the catheter of the present invention in combination with device 20.

FIG. 3B illustrates another embodiment of the catheter of the present invention in combination with device 20.

FIG. 3C illustrates another embodiment of the catheter of the present invention in combination with device 20, this embodiment having two diffuser and restrictor distal catheter segments.

FIG. 3D illustrates another embodiment of the present invention in combination with device 20, this embodiment having more than two diffuser and restrictor distal catheter segments.

FIG. 4A illustrates another embodiment of the catheter of the present invention in combination with device 20, this embodiment having a separate restrictor placed between each diffuser distal catheter segment and connector 50.

FIG. 4B illustrates another embodiment of the present invention in combination with device 20, this embodiment having multiple connectors 50, and multiple diffuser distal catheter segments with separate restrictors placed between each diffuser distal catheter segment and a corresponding connector 50.

FIG. 5A illustrates another embodiment of the catheter of the present invention in combination with device 20, this embodiment having separate restrictors placed between each diffuser distal catheter segment and a corresponding connector 50, and a restrictor 90 placed between proximal end 24 and the first connector 50 downstream of proximal end 24.

FIG. 5B shows the same structure as FIG. 4B, except that in this other embodiment of the present invention, a restrictor 90 is placed between proximal end 24 and the first connector 50 downstream of proximal end 24.

#### DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

As shown in FIGS. 1 and 2, in an embodiment of the present invention, catheter 22 has a proximal end 24, and

4

distal ends 26 and 26'. Distal ends 26 and 26' are connected to catheter 22, which splits at a "Y" connector 50. Distal end 26 is positioned in the right anterior cerebral cortex 16, and distal end 26' is positioned in the left anterior cerebral cortex 16'. Proximal end 24 is attached device 20, which can be an implantable infusion pump. While two distal ends are shown, the present invention can have one or more than two distal ends.

As further shown in the embodiment depicted in FIG. 2, catheter 22 has a catheter portion 10 downstream of device 20 and upstream of connector 50.

#### Combined Diffuser/Restrictor

As shown in FIG. 3A, where there is only one distal end 26, and there is no connector 50. Catheter portion 10 preferably comprises an elongated tubular wall 30 defining a central lumen 32. In this embodiment, catheter 22 begins at proximal end 24 and terminates at distal end 26. In this embodiment, distal end 26 has a catheter tip 34. Proximal end 24 defines an opening 17. Lumen 32 is defined by tubular wall 30. Tubular wall 30 terminates at end 36. In this embodiment, catheter tip 34 is attached to tubular wall 30. Catheter tip 34 has a lumen 38 to receive a drug from lumen 32, which can receive a drug pumped from device 20. Throughout this disclosure, the length of the portion of catheter tip 34 that is exposed to patient tissue is represented by a distance "x".

In this embodiment, catheter 22 of the present invention comprises a rigid assembly having a rigid tubular wall 30 for positioning the distal end 26 of the catheter 22 near a targeted patient site, the distal end 26 having a rigid porous portion or drug delivery segment 60 made of a sintered microsphere material having a porosity less than 0.50 microns for achieving homogenous delivery to the targeted patient site. In this embodiment, rigid porous drug delivery segment 60 comprises sintered metal microspheres to provide uniform porosity. Thus, a drug can be pumped from device 20, through opening 17, through lumen 32, through lumen 38, and through porous drug delivery segment 60 to a targeted patient site. In the embodiment shown in FIG. 3A, delivery segment 60 can also be referred to as a combination diffuser and restrictor. In other words, delivery segment 60 restricts flow of a fluid containing a therapeutic drug and also diffuses that fluid so that the fluid is distributed to and emitted from the outer surface of delivery segment 60 that is exposed to a targeted patient site.

In this embodiment, the sintered metal powder of the delivery segment 60 defines multiple pores or porous openings 25. Preferably, the sintered metal powder is made of any light-weight, high tensile strength material, e.g., tungsten, titanium or tantalum.

The sintered rigid metal assemblies can be fabricated using a single cavity carbon mold, and a mold insert. Alternatively, the rigid metal assembly can be pressed into a green part using high pressure and sintered using heat to convert the green part to a fused structure (i.e., without carbon molds). Microspheres can be compressed together in each mold with pyrogenic processing.

When it is desired for the sintered metal powder to be radiopaque, a radiopaque material can be used, such as tungsten, titanium or tantalum. These metals are non-magnetic, and therefore are safe within a magnetic imaging environment.

The desired porosity of the sintered porous tip can be selected upon the diameter of the metal powder spheres used in the mold fabrication process. In this embodiment, the maximal dimensional distance between adjacent microspheres (i.e., pore size) is directly related to microsphere diameter, and is preferably as follows:



Microsphere Diameter	Maximal Dimensional Distance (i.e. Pore Size)
40 microns	Less than 6.2 microns
30 microns	Less than 4.7 microns
20 microns	Less than 3.1 microns
10 microns	Less than 1.6 microns
5 microns	Less than 0.8 microns
3 microns	Less than 0.5 microns
2 microns	Less than 0.3 microns

In actual practice, the maximal dimensional space is less than ideal since compression during the sintering process reduces dimension.

In U.S. Pat. No. 5,846,220 (assigned to Medtronic), which is incorporated herein by reference, a therapeutic method for treatment of Alzheimer's disease is disclosed. In U.S. Pat. No. 5,846,220, the distal end has a porous tip or a closed end, wherein the catheter tip is preferably composed of porous material such as polysulfone hollow fiber, manufactured by Amicon, although polyethylene, polyamides, polypropylene and expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) are also suitable, and is preferable porous along its entire length to enable indomethacin to flow into the hippocampus, and the preferred pore size is approximately ranged between 0.1–0.2 microns. See Col. 5, line 64 through Col. 6, line 4 of U.S. Pat. No. 5,846,220.

The present invention differs from U.S. Pat. No. 5,846,220, because, among other things, the present invention has much larger pore sizes, i.e., about 0.3 to 6.2 microns, and the porous material in the present invention is preferably made from sintered metal microspheres.

Another embodiment is shown in FIG. 3B. This embodiment is similar to FIG. 3A, except that there is a side opening 29 defined in distal end 26, and delivery segment 60 is positioned at side opening 29. Alternatively, delivery segment 60 can be positioned over or under side opening 29, relative to tubular wall 30. Side opening 29 can be incorporated into other embodiments shown and/or described herein.

Another embodiment is shown in FIG. 3C. FIG. 3C is similar to FIG. 3A, except there are two distal ends, 26 and 26', two drug delivery segments 60, and two legs 80 and 80' connected to a connector 50 and corresponding distal ends 26 and 26'. This embodiment can be referred to as a catheter having two diffuser/restrictor catheter segments. This embodiment can be used to deliver a drug to two targeted patient sites.

An alternative embodiment is shown in FIG. 3D. This embodiment is the same as that shown in FIG. 3C, except that there are more than one connector 50, and more than two distal ends (in this embodiment, two distal ends 26 and two distal ends 26', for a total of four distal ends), more than two delivery segment portions 60, more than one catheter portion 10, and more than two distal tips 34 having lumens 38 to receive a drug from lumens 32. While four distal ends are shown, the present invention can have any number of distal ends as may be desired for drug delivery to targeted patient sites. Connectors 50 are used to connect the proximal end 24 to catheter portions 10 and catheter portions 10 to legs 80 and 80'. This embodiment can be referred to as catheter having multiple diffuser/restrictor catheter segments. This embodiment can be used to deliver a drug to more than two patient sites.

#### Separate Diffuser and Restrictor

Another embodiment of the present invention is shown in FIG. 4A. This embodiment has many of the same elements

previously described for other embodiments, and in particular, the embodiment shown in FIG. 3C. The embodiment shown in FIG. 4A has a catheter 22 having at least two distal ends 26 and 26', and catheter portion or leg 10 joined to each distal end with a connector 50. Further, restrictors 70 and 70' are placed in each legs 80 and 80', which are downstream of connector 50. Restrictors 70 and 70' can be made of any suitable material, including but not limited to, e.g. sintered metal powder, which is previously described above, or a material that provides a small diameter fluid path or capillary tubes. In this embodiment, the drug delivery segment (i.e., diffuser) 60 and restrictors 70 and 71' are separated from each other. The drug delivery segment 60 is at tip 34 of each of the distal ends 26 and 26', and the restrictors 70 and 71' are upstream of distal ends 26 and 26', respectively. This construction is particularly useful for delivery of drugs via multiple (more than one) catheter ends. For example, drug delivery to the two different hemispheres of the brain may be desired, and the present invention can deliver drugs to each hemisphere substantially equally because of the restrictors upstream of the distal ends, rather than at the distal ends as are the diffusers. In this embodiment of the present invention the following benefits are obtained by separating the diffuser and the restrictor: (1) increase in design options for the catheter tip; (2) improved reliability of catheter tip that is implanted in the brain tissue; and (3) reduced need to test the structure of the restrictor for biocompatibility.

An alternative embodiment is shown in FIG. 4B. This embodiment is the same as that shown in FIG. 4A, except that there is more than one connector 50, more than two distal ends (in this embodiment, two distal ends 26, and two distal ends 26' for a total of four distal ends), more than two delivery segment portions 60, more than one catheter portion 10, more than one leg 80, more than one leg 80', and more than two distal tips 34 having a lumen 38 to receive a drug from lumen 32. The connectors 50 are used to connect catheter portions 10 to the proximal end 24. This embodiment can be used to deliver a drug to more than two targeted patient sites.

FIG. 5A shows the same structure as FIG. 4A, except that in this other embodiment of the present invention, a restrictor 90 is placed upstream of connector 50 as well, so that there is a restrictor in legs 80, 80' and catheter portion 10 of the catheter 22 joined by connector 50. This construction provides additional benefits. For example, having the restrictor 90 upstream of the connector 50 acts as a pre-filter, and thus removes any particulates prior to connector 50. This pre-filter function reduces particulates to the restrictors 70 and 70' downstream of connector 50, thus reducing the potential for different pressure drops and flow rates through the restrictors 70 and 70' downstream of connector 50, and ultimately the flow rate of the delivered drug through the diffusers or delivery segments 60 at the distal ends. In addition, this embodiment eliminates the possibility for incorrect insertion of a catheter where only one restrictor is downstream of connector, and one restrictor is upstream of connector 50, and one leg 80 or 80' not having a restrictor.

FIG. 5B shows the same structure as FIG. 4B, except that in this other embodiment of the present invention, a restrictor 90 is placed between proximal end 24 and the first connector 50 downstream of proximal end 24, to deliver a drug to more than two targeted patient sites.

In accordance with the embodiments shown in FIGS. 4A, 4B, 5A, and 5B, the drug fluid is pushing through many small pores of the drug delivery segment 60, and restrictors 70, 70' and 90 are of substantially equal flow resistance, and thus the delivered drug fluid follows a tortuous path. In these embodiments, the sum of the resistance to flow through multiple catheter distal ends is preferably equal so that equal

flow is through the multiple catheter distal ends is obtained. The structures described above and shown in FIGS. 4A, 4B, 5A, and 5B provide substantially equal flow through multiple catheter distal ends. Further discussion about the drug delivery segment (i.e. diffuser) and the fluid restrictor is set forth below.

**Fluid Diffuser**—Fluid modeling reveals that distribution of fluid flow will occur with multiple small holes in simple silicone or polyurethane catheters. The diffuser, i.e., the drug delivery segment 60 shown in FIGS. 4A, 4B, 5A and 5B, can comprise any suitable structure. For example, the diffuser can comprise material having laser drilled holes having 0.001–0.005 inches diameter, and about 20–100 holes per diffuser. In one embodiment, the most distal of forty holes having 0.005 inches in diameter should have 76% of the flow compared to the most proximal hole (total flow 1 microliters/minute). For holes that are 0.001 inches in diameter, the distal hole should have 99.95% of the flow compared to the proximal hole. In addition, many porous materials such as sintered metal, sintered polyethylene, or porous PTFE (i.e., Teflon) have diffuser capability. Thus, these structures are good diffusers at flow rates of about 1 microliter/minute to about 20 microliters/minute. For the diffuser material, a permeability constant of less than about 30,000 and a bubble point of less than about 10 psi is preferred.

**Fluid Restrictor**—To balance the flow into each hemisphere of the patient's brain, resistance to fluid flow in each leg of the catheter must be significant compared to the resistance at the tissue interface. If the restrictor creates a pressure drop of about 2–10 psi for a flow rate of about 10 microliters/minute, variation in interstitial pressure (less than 0.5 psi) will not create an imbalance of flow in the two catheter legs for a desired flow rate of about 1–10 microliters/minute. For this pressure drop, the material for the restrictor must be very tortuous and have a significant length (i.e. thickness). For the restrictor material, a permeability constant of less than about 5,000 and a bubble point of less than about 10 psi is preferred. Since the restrictor is separated from the diffuser in this embodiment, the dimensions and materials are not limited to those typically considered acceptable for intraparenchymal implant. Acceptable materials for restrictors given the larger lengths possible outside the brain are sintered porous metals, and sintered and/or porous polymers. Methods of manufacture and materials for the restrictors of the present invention include, but are not limited to, thin sheet filter (e.g., polyethersulfone or polypropylene, from Pall Corporation (East Hills, N.Y.)), polycarbonate membrane (from Osmonics, Inc. (Minnetonka, Minn.)), polyvinylidene fluoride from Millipore Corporation (Bedford, Mass.), depth filters from sintered metal (from Mott, Inc. (Farmington, Conn.)), sintered polyethylene (from Porex Surgical (College Park)), sintered glass (from Robu Glasfilter-Gerate GmbH (Hattert, Germany)), orifice sapphire, and/or capillary tubes. Preferably, the restrictor is a depth filter since it does not have disadvantages that the other materials may have. Sheet membranes have a disadvantage in that they have very small pores that may be prone to clogging and require a high pressure to pass air through the wet membrane (i.e., bubble point). Orifice-type restrictors have the disadvantage of pressure drop that is extremely sensitive to diameter, thereby making it difficult and expensive to match two restrictors of this type to achieve substantially equal flow.

The restrictor should provide a large pressure drop. The pressure drop can be expressed by Darcy's Law. Darcy's Law is as follows:

$$K = \frac{-F\mu T}{A \cdot \Delta P}$$

where K=permeability constant

F=flow rate

$\mu$ =viscosity for the fluid

T=thickness of porous path

A=surface area

$\Delta P$ =pressure delta

The conflicting requirements of the large surface area for a diffuser and a large pressure drop for the restrictor can be met by having separate structure for each of these functions.

Separating the restrictors from the diffusers, and placing the restrictors up stream of the diffusers results in the resistance to flow at the distal ends to be insignificant to the overall resistance to flow, and the fluid flow through multiple catheters is substantially equal.

An example is that for a "Y" catheter, if the resistance to flow through a first diffuser has a relative value of 1, and the resistance to flow through a second diffuser has a relative value of 2, then twice as much flow will go through the first diffuser.

On the other hand, if restrictors with a relative resistance value of 100 are placed up stream of the first and second diffusers, so that the overall resistance to flow through the first diffuser has a relative value of 101, and the overall resistance to flow through a second diffuser has a relative value of 102, then the flow through the first and second diffusers will be substantially equal. Equal restriction of fluid flow through each leg is the key to substantially equal fluid flow through each leg.

The features provided by this embodiment include:

1. Separate diffuser and restrictor features for bilateral intraparenchymal drug delivery catheter.
2. Use of simple diffusers that have insufficient tortuosity of the porous structure to make acceptable restrictors.
3. Use of multiple small holes (less than 0.005 inches in diameter; created with a laser) as a fluid diffuser.
4. Location of catheter restrictor at proximal end (not distal) of catheter to provide greater device flexibility, i.e., reduce the number of joint, bonds, components for distal catheter segment.
5. Capability to control flow in the brain catheter with changes in catheter design/materials not directly implanted in the brain tissues.

Thus, the present invention provides for multiple catheter ends for drug delivery. More specifically, the present invention provides for multiple catheter ends, e.g. at least two, into the brain of patient, and even more specifically, into the two different hemispheres of the brain, with each catheter end supplied with therapeutic drugs by the same pump, and with the fluid flow of the therapeutic agent being substantially equal between the two catheter ends.

The present invention also provides a catheter to diffuse a therapeutic agent over a large surface area than from a single point source. The benefits of this structure is that it decreases the fluid flux and reduces the change of damaging patient tissue. In order for equal or near equal bilateral drug delivery to occur, two catheters are required. It is usually desirable to have equal flow in both catheters to deliver equal amounts of drug to both brain hemispheres.

The present invention can be used for many drug delivery applications, including but not limited to intraparenchymal tissue delivery, intrathecal drug delivery, and intra-cerebral ventricular (ICV) drug delivery.

Many modifications and variations may be made in the techniques and structures described and illustrated herein

without departing from the spirit and scope of the present invention. For example, the present invention can be used to infuse a cytostatic agent into a malignant mass located in a variety of places in the body, or infuse a nerve growth factor into the intrathecal space of the spinal column, or to treat Alzheimer's disease by infusing indomethacin or other drug into a patient's hippocampus. Accordingly, the techniques and structures described and illustrated herein should be understood to be illustrative only and not limiting upon the scope of the present invention.

We claim:

1. A medical catheter comprising:
  - a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,
  - at least two distal ends, the distal ends connected in parallel to the proximal end via a branched connector, the distal ends each defining at least one opening to deliver the therapeutic drug from each distal end to a corresponding target site within a patient,
  - a diffuser covering the opening of each distal end, and
  - a restrictor between the branched connector and each distal end to provide substantially equal and parallel flow through each distal end.
2. The medical catheter of claim 1 wherein the opening defined by the at least one distal end is a side opening.
3. The medical catheter of claim 1 further having a restrictor upstream of the connector.
4. The medical catheter of claim 3 wherein the restrictor upstream of the connector comprises material defining pores ranging in diameter size from about 0.3 to 6.2 microns.
5. The medical catheter of claim 3 wherein the restrictor upstream of the connector comprises a radiopaque material.
6. The medical catheter of claim 3 wherein the restrictor upstream of the connector comprises tungsten, tantalum, or titanium.
7. The medical catheter of claim 1 wherein the diffusers define pores ranging in diameter size from about 0.3 to 6.2 microns.
8. The medical catheter of claim 1 wherein at least one diffuser comprises a radiopaque material.
9. The medical catheter of claim 1 wherein the diffusers comprise a sintered metal microsphere portion.
10. The medical catheter of claim 1 wherein the diffusers comprise tungsten, tantalum, or titanium.
11. The medical catheter of claim 1 wherein the restrictor comprises material defining pores ranging in diameter size from about 0.3 to 6.2 microns.
12. The medical catheter of claim 1 wherein the restrictor comprises a radiopaque material.
13. The medical catheter of claim 1 wherein the restrictor comprises tungsten, tantalum, or titanium.
14. A medical catheter comprising:
  - a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,
  - at least two distal ends, the distal ends connected to the proximal end via a branched connector, the distal ends each defining at least one opening,
  - a diffuser covering the opening of each distal end, and
  - a restrictor between the branched connector and each distal end to provide substantially equal flow through each distal end,

the diffusers defining pores ranging in diameter size from about 0.3 to 6.2 microns.

15. A medical catheter comprising:

- a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,
- at least two distal ends, the distal ends connected to the proximal end via a branched connector, the distal ends each defining at least one opening,

- a diffuser covering the opening of each distal end, and
- a restrictor between the branched connector and each distal end to provide substantially equal flow through each distal end,

the diffusers comprising a sintered metal microsphere portion.

16. A medical catheter comprising:

- a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,

- at least two distal ends, the distal ends connected to the proximal end via a branched connector, the distal ends each defining at least one opening,

- a diffuser covering the opening of each distal end, and
- a restrictor between the branched connector and each distal end to provide substantially equal flow through each distal end,

the restrictor comprising material defining pores ranging in size from about 0.3 to 6.2 microns.

17. A medical catheter comprising:

- a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,

- at least two distal ends, the distal ends connected to the proximal end via a branched connector, the distal ends each defining at least one opening,

- a diffuser covering the opening of each distal end, and
- a first restrictor between the branched connector and each distal end to provide substantially equal flow through each distal end,

- a second restrictor upstream of the connector,
- the second restrictor comprising material defining pores ranging in size from about 0.3 to 6.2 microns.

18. A medical catheter comprising:

- a tubular wall and a longitudinal axis,

- a proximal end having an opening for fluid containing a therapeutic drug,

- a distal end, the distal end defining at least one side opening in the tubular wall of the catheter, and

- a porous portion covering the side opening defined by the distal end, wherein the porous portion comprises sintered metal microspheres.

19. The medical catheter of claim 18 wherein the porous portion defines pores ranging in diameter size from about 0.3 to 6.2 microns, wherein the porous portion comprises a radiopaque material.

\* \* \* \* \*